N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
AO 4744

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES DE REIMS

par

Alain MAUJEAN

pour obtenir
le grade de docteur ès Sciences

Sujet: STEREOCHIMIE DE L'ADDITION DE REACTIFS DE GRIGNARD SUR DES CYCLOHEXANONES α ALCOYLEES.
SYNTHESE DE LACTONES BICYCLIQUES ET REACTION D'ACYLATION INTERNE A PARTIR DE CES LACTONES.

Soutenue le 2 FEV. 1971 devant la Commission D'Examen

MM. J.M. ANATOL Président
J.F. NORMANT
H. FELKIN Examinateurs
C. JACQUEMIN
Mlle J. FICINI

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
AO 4744

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES DE REIMS

par

Alain MAUJEAN

pour obtenir

le grade de Docteur ès-Sciences

Sujet : STEREOCHIMIE DE L'ADDITION DE REACTIFS DE GRIGNARD SUR DES CYCLOHEXANONES α ALCOYLEES.
SYNTHESE DE LACTONES BICYCLIQUES ET REACTION D'ACYLATION INTERNE A PARTIR DE CES LACTONES.

Soutenue le devant la Commission d'Examen

MM. J.M. ANATOL — Président
J.F. NORMANT
H. FELKIN
C. JACQUEMIN — Examinateurs
Mlle J. FICINI

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DES SCIENCES DE REIMS

DOYEN : Mr GUENEBAUT

PROFESSEURS TITULAIRES

Mr ANATOL Jésus-Marie	Chimie Organique
Mr BERNARD Lucien	Optique
Mr DAVID Marcel	Mathématiques
Mr FAVRE DUCHARTRE Michel	Botanique
Mr GASTAMBIDE Bernard	Chimie Organique
Mr GAUMONT Robert	Zoologie
Mle GONTCHAROFF Marie	Biologie générale
Mr GRILLOT Edmont	Thermodynamique et mécanique physique
Mr GUENEBAUT Henri	Chimie
Mr JACQUOT Robert	Physiologie animale
Mr LABERIGUE André	Electricité
Mr LAFORGUE Alexandre	Physique générale
Mr LAURENTIAUX Daniel	Géologie
Mme LEVY-BRUHL Paulette	Mathématiques
Mr NGUYEN QUANG TRINH	Chimie systématique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mle CALAIS Josette	Mathématiques
Mr DESPUJOL Jacques	Electronique
Mr JACQUEMIN Claude	Biochimie
Mr JOUVE Pierre	Physique
Mme LAFORGUE Denise	Electrochimie
Mr LEVY-BRUHL Jacques	Mathématiques
Mr PAYEN Raymond	Mathématiques
Mme SCHACHTER Mioara	Mécanique quantique

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0014

MAITRES DE CONFERENCES

Mr AUTHIER	Mathématiques
Mr BIERNE Jacques	Biologie générale
Mme CERNEAU Simone	Mathématiques
Mr CHARDARD Robert	Physiologie
Mr CHUCHE Josselyn	Chimie organique physique
Mle HARRANT Monique	Physique
Mr FRISCH Jacques	Mathématiques
Mr HUGEL René	Chimie minérale
Mr LACOMBE Michel	Physique
Mr MELLINGER Jean	
Mr PETE Jean-Pierre	Photochimie
Mr SUTTER Bernard	Physiologie animale
Mme UNTERBERGER Juliane	Mathématiques
Mme VUCCINO Simone	Physique

Cette thèse a été réalisée à la Faculté des Sciences de Reims, sous la direction de Mademoiselle FICINI, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris. Qu'il me soit permis ici, d'exprimer ma respectueuse reconnaissance à Mademoiselle FICINI, pour avoir su m'apprendre à travailler avec enthousiasme et rigueur.

Je remercie Monsieur NORMANT J.F., Professeur, de m'avoir amicalement hébergé dans son laboratoire et de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances.

J'exprime ma respectueuse gratitude à Monsieur H. FELKIN, Directeur Scientifique, de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie sincèrement Monsieur ANATOL J. M., Professeur, d'avoir accepté de présider le jury de la Commission d'Examen.

Je témoigne de ma reconnaissance à Monsieur JACQUEMIN, Professeur, de m'avoir fait connaitre la chimie bio-organique.

Je tiens également à remercier tous mes camarades qui m'ont permis par leur sympathie et leur aide de mener à bien ce travail.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION 1

Bibliographie 4

CHAPITRE I

A - Synthèse de lactones apparentées aux acides alcoyl-2 hydroxy-2 cyclohexane-1 acétique ; alcoyl-2 hydroxy-2 cyclopentane-1 acétique ; et alcoyl-2 hydroxy-2 cyclopentane-1 propionique 6

B - Synthèse des lactones trans apparentées aux acides alcoyl-2 hydroxy-2 cyclohexane-2 acétique par action du malonate d'éthyle sodé sur les alcoyl-1 époxy-1,2 cyclohexanes 20 10

C - Comparaison des lactones diastéréoisomères apparentées aux acides alcoyl-2 hydroxy-2 cyclohexane-1 acétique et de leurs dérivés.

1°) Comportement chimique 13

2°) Etude de résonance magnétique nucléaire 15

D - Synthèse de dialcoyl 1-2 cyclohexanols.

Synthèse de diméthyl 1-2 tertiobutyl-4 cyclohexanols.

- Etude de leur structure

a) par chromatographie en phase vapeur 16

b) par effet de solvant en résonance magnétique nucléaire. 17

Bibliographie 21

CHAPITRE II - Stéréochimie de l'addition de réactifs de Grignard sur le carbonyle de cyclohexanones α alcoylées 22

A - Réaction de l'iodure de méthyl magnésium sur les alcoyl-2 cyclohexanones.

1°) a) Influence de l'encombrement stérique d'une chaine alcoyle apolaire équatoriale 25

b) Influence de la configuration du carbone portant la chaine alcoyle 27

2°) Influence d'une fonction polaire engagée dans la chaine alcoyle 28

B - Réaction de magnésiens d'encombrement varié sur la méthyl-2 cyclohexanone 30

Bibliographie 32

CHAPITRE III - Synthèse de bicyclo (4-3-0) nonénones et de bicyclo (3-3-0) octénones 33

A - Action de l'acide polyphosphorique sur la butyrolactone 11 ($R''=CH_3$) 35

B - Action de l'acide polyphosphorique sur les butyrolactones de la série 2g 35

DISCUSSION DES RESULTATS

A - Aromatisation des bicyclo (4-3-0) nonénones 39

B - Réarrangement de Wagner-Merwein 41

Bibliographie 44

PARTIES EXPERIMENTALES

Chapitres I et II 45

Chapitre III 67

INTRODUCTION

La présence d'un centre chiral peut largement influencer le déroulement stérique d'une réaction au cours de laquelle est crée un nouveau centre asymétrique. Cette induction asymétrique a été envisagée dans des systèmes très variés. Elle est généralement d'autant plus marquée que le centre inducteur est proche du centre prochiral. Parmi les systèmes étudiés, la réaction des réactifs nucléophiles, et plus particulièrement celle des organomagnésiens et des hydrures plus spécialement sur le carbonyle, a fait l'objet de nombreuses recherches (1).

Les résultats expérimentaux ainsi accumulés ont permis de proposer des modèles et d'énoncer des règles capables de prévoir le cours stérique de telles réactions (2, 3, 4). Parmi les cétones, le cas de cyclohexanones flexibles α alcoylées est resté relativement peu considéré (5, 6, 7, 8, 9), il s'agit presqu'exclusivement de la méthyl-2 cyclohexanone, dont l'équilibre conformationnel a été précisé par les travaux de Romers (10).

Le problème de la participation des différents conformères d'une cyclohexanone α alcoylée flexible, opposée à un réactif nucléophile, ne semble pas encore posséder de solution définitive. En effet, Landor et Regan (7) dans une étude d'addition d'ions hydrures d'encombrement varié, considèrent la formation des 2 alcools épimères comme résultant d'une attaque exclusivement équatoriale, soit sur la forme flexible de la cyclohexanone en conduisant au cyclohexanol à hydroxyle équatorial (Fig. 1), soit sur la conformation chaise en conduisant à un hydroxyle axial.

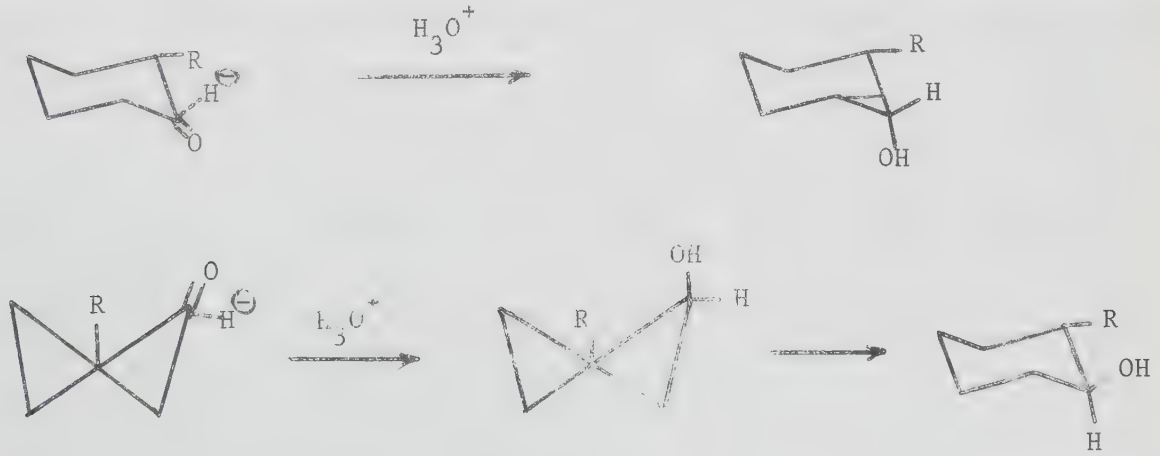


Fig. 1

Dans un travail relatif à l'addition de l'iodure de méthyl-magnésium sur la méthyl-2 cyclohexanone, Akhrem (1) émet l'hypothèse d'une participation du conformère dont le méthyle a la direction axiale.

Nous nous sommes donc proposés d'apporter une contribution dans le domaine de l'action des réactifs de Grignard sur les cyclohexanones α alcoylées. Notre première préoccupation fut de contrôler par l'expérience, l'hypothèse d'Akhrem relative à la méthyl-2 cyclohexanone. Dans ce but, la tertiobutyl-4 méthyl-2 cyclohexanone cis, cétone dont la conformation est figée, fut opposée à l'iodure de méthyl-magnésium et le déroulement stérique de la réaction, comparé à celui de la méthyl-2 cyclohexanone flexible. Ce résultat étant acquis, nous avons étudié l'influence que pouvaient exercer les facteurs stériques ou polaires sur la stéréochimie de la réaction des réactifs de Grignard avec les α alcoyl-cyclohexanones : d'une part, l'influence de l'encombrement du magnésien, en opposant quelques réactifs de Grignard à la méthyl-2 cyclohexanone, d'autre part, l'influence du substituant porté en α du carbonyle, en faisant réagir l'iodure de méthyl-magnésium sur des cyclohexanones α alcoylées par des chaines d'encombrement et de polarité variés. Dans ce dernier cas, notre choix s'est porté non seulement sur des cyclohexanones flexibles différemment α alcoylées mais également sur la tertiobutyl-4 méthyl-2 cyclohexanone trans, où le méthyle est fixé en position axiale. Ce substrat permettait de comparer l'effet stérique du groupement méthyle en fonction de sa configuration. De plus, l'oxo-2 cyclohexyl-1 acétate d'éthyle 1g, nous permettait d'envisager à côté de l'étude stéréochimique, la synthèse de γ butyrolactones bicycliques diastéréoisomères 2g et 3g (Fig. 2).

1g

2g et 3g

Fig. 2

Ces lactones pouvaient être des précurseurs de choix dans la synthèse de cétones éthyléniques bicycliques 7 par réaction d'acylation interne (Fig. 3).

2g et 3g — 7

Fig. 3

Cette réaction a été également tentée sur des systèmes lactoniques tels que 11 et 12 (Fig. 4).

11 — 12

Fig. 4

Notre travail est donc divisé en trois chapitres.

CHAPITRE I - Synthèse des lactones apparentées aux acides hydroxy-2 alcoyl-2 cyclohexane-1 acétique ; hydroxy-2 alcoyl-2 cyclohexane-1 propionique ; hydroxy-2 alcoyl-2 cyclopentane-1 acétique et hydroxy-2 alcoyl-2 cyclopentane-1 propionique. Synthèse de dialcoyl 1-2 cyclohexanols. Synthèse de dialcoyl 1-2 tertiobutyl-4 cyclohexanols.

CHAPITRE II - Stéréochimie de l'addition de réactifs de Grignard sur les cyclohexanones α alcoylées.

CHAPITRE III - Synthèse de cétones éthyléniques bicycliques par acylation interne des lactones correspondantes.

Introduction - BIBLIOGRAPHIE

(1) A.A. AKHREM, A.V. KAMERNITZKY - Tetrahedron - 1962, 18, 705.

(2) a D.J. CRAM, F.A. abd ELHAFEZ - J. Amer. Chem. Soc. - 1952, 74, 5828.
b D.J. CRAM, F.D. GREEN - J. Amer. Chem. Soc. - 1953, 75, 6005.
c D.J. CRAM, D.R. WILSON - J. Amer. Chem. Soc. - 1963, 85, 1245.

(3) G.D. KARABATSOS - J. Amer. Chem. Soc. - 1967, 89, 1367.

(4) a M. CHEREST, H. FELKIN, N. PRUDENT - Tetrahedron Letters - 1968, p. 2199.
b M. CHEREST, H. FELKIN - Tetrahedron Letters - 1968, p. 2005.

(5) I.N. NARAROV, A.A. AKHREM, A.V. KAMERNITZKY - Izv. Akad. Nauk. SSSR. Otdel Khim. Nauk - 1958, p. 631.

(6) H. NORMANT, A. MARCOU - Bull. Soc. Chim. Fr. - 1965, p. 3491.

(7) S.R. LANDOR, J.P. REGAN - J. Chem. Soc. (C) - 1967, p. 1159.

(8) G. Di MAIO, M.T. PELLEGRINI, P.A. TARDELLA - Ric. Sci. - 1968, 38, 234.

(9) G. CHAUVIERE, Z. WELVART - D. EUGENE, J.C. RICHER - Can. Jour. of Chem. - 1969, 47, 3285.

(10) C. ROMERS - Rec. Tr. Chim. Pays-Bas - 1956, 75, 956.

CHAPITRE I

- Synthèse de lactones apparentées aux acides alcoyl-2 hydroxy-2 cyclohexane-1 acétique ; alcoyl-2 hydroxy-2 cyclopentane-1 acétique, et alcoyl-2 hydroxy-2 cyclopentane-1 propionique.
- Synthèse de dialcoyl 1-2 cyclohexanols et de dialcoyl 1-2 tertiobutyl-4 cyclohexanols.

A - Synthèse des lactones apparentées aux acides alcoyl-2 hydroxy-2 cyclohexane-1 acétique par réaction de réactifs de Grignard sur l'oxo-2 cyclohexyl acétate d'éthyle 1g.

La réaction des magnésiens sur un γ céto-ester est une voie classique d'accès aux butyrolactones (1). Deux exemples sont décrits dans le cas de l'oxo-2 cyclohexylacétate d'éthyle 1g. Toutefois, les rendements en butyrolactones ne dépassent pas 30 % avec le bromure de phényl magnésium (2) et 50 % avec le bromure de phényl éthyl magnésium (3). De plus, la stéréochimie des lactones obtenues n'est pas envisagée. Or, l'addition d'un magnésien, par exemple, sur l'oxo-2 cyclohexyl-1 acétate d'éthyle 1g, pouvait conduire à priori, à l'alcoolate (A) se cyclisant en lactone 2g cis et à l'alcoolate diastéréoisomère (B), se cyclisant en lactone 3g trans.

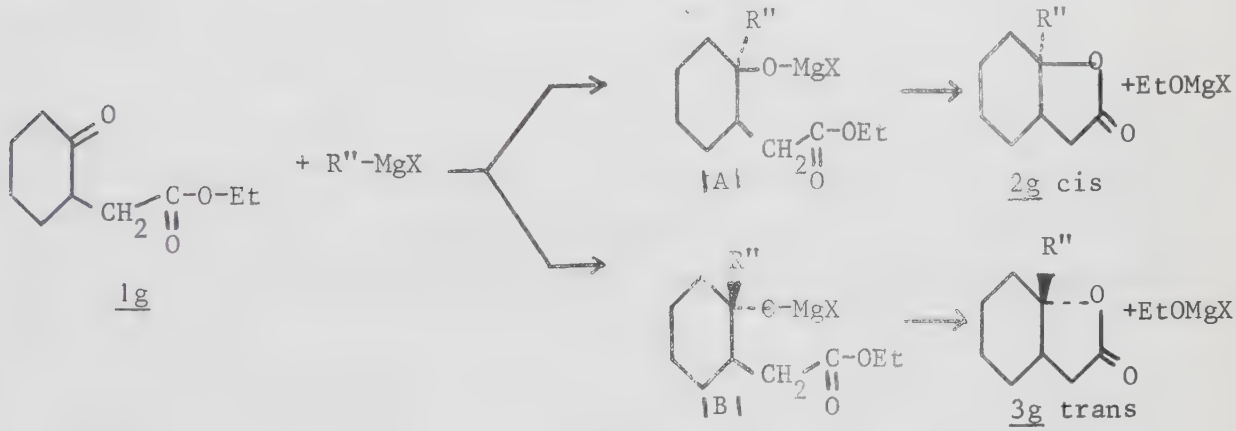
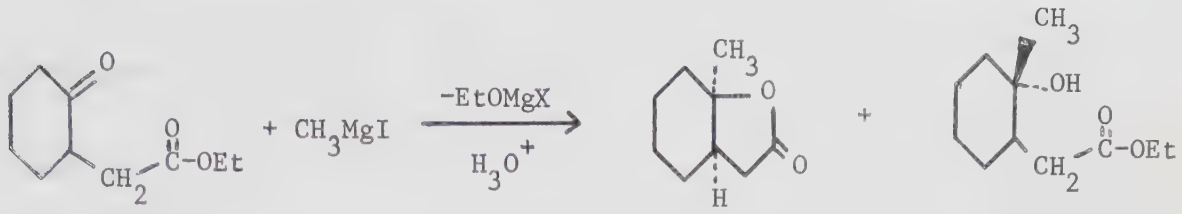


Fig. 1

La condensation magnésienne sur les différents céto-esters est identique dans tous les cas. Elle a été mise au point à partir de la réaction de l'iodure de méthyle magnésium sur le γ céto-ester 1g (4).

Le rendement en produits d'addition 2g ($R''=CH_3$) et 13b peut atteindre 90 %, si l'on respecte rigoureusement les conditions décrites dans la partie expérimentale, selon la technique à basse température de Cason (5).

Dans ces conditions, nous obtenons une lactone exclusivement constituée du diastéréoisomère cis 2g.

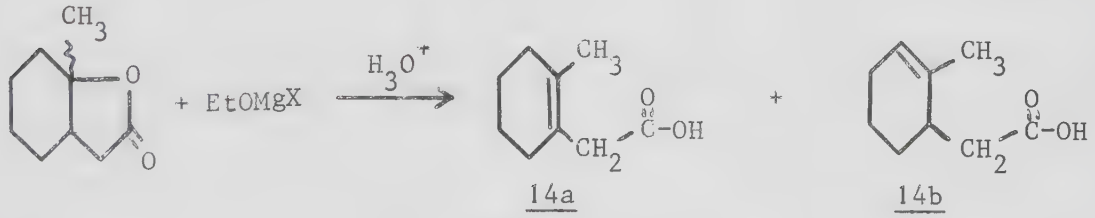


1g 2g 13b

Fig. 6

En effet, si l'alcoolate magnésien cis (A) se cyclise, il n'en est pas de même de l'alcoolate trans (B), puisque nous isolons 85 % de lactone 2g cis, 10 % de l'alcool ester trans 13b, à côté de 5 % du γ céto-ester 1g, qui n'a pas réagi.

Une température plus élevée du milieu réactionnel, qui pouvait permettre la cyclisation de l'alcoolate trans (B), se traduit par l'ouverture du cycle lactonique. Cette ouverture correspond à une réaction d'élimination initiée par l'éthylate de magnésium, libéré au cours de la cyclisation, réaction qui conduit aux acides éthyléniques 14a et 14b, que nous n'avons pas séparés.



14a 14b

Fig. 7

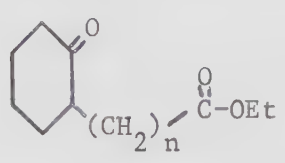
Ces acides peuvent être les produits majoritaires de cette réaction, si l'on porte le milieu réactionnel au reflux du solvant (mélange éther-benzène). Ainsi, après 10 heures de reflux le rendement en acides 14a et 14b atteint 75 %. Nous avons constaté que même à température ambiante, après 15 heures d'agitation, on isole encore 15 % de ces acides.

Nous avons vérifié l'absence totale d'acides éthyléniques lorsque la réaction est conduite dans les conditions optima (0°, 1 h 30). Ce point était important, puisqu'ils pouvaient être formés à partir de la lactone trans 3g et compromettre ainsi l'étude stéréochimique envisagée par ailleurs. Dans ces conditions, pour différents magnésiens et les 5 cétoesters utilisés, les rendements en lactones sont consignés dans les deux tableaux ci-dessous.

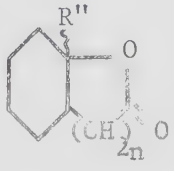
L'examen du tableau n° 1 permet de constater que la quantité du γ cétoester 1g, qui n'a pas réagi, croit avec la masse moléculaire du radical engagé dans le magnésien.

TABLEAU N° 1

n=1 1g
n=2 1h



+ R"-MgX ⟶



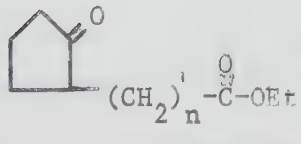
n=1 2g
n=2 2h + 3h

R"	* CH_3	CH_3	C_2H_5	C_3H_7	$IsoC_3H_7$	C_4H_9	$IsoC_4H_9$	ϕ
R^t = % en lactone	n=1 85	n=2 88	n=1 80	n=1 80	n=1 30	n=1 64	n=1 32	n=1 65
% γ cétoester	5 %	12 %	6 %	11 %	23 %	indéterminé	indéterminé	24 %

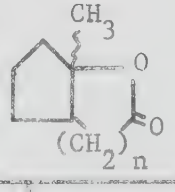
* L'action de l'iodure de méthyl-magnésium sur l'oxo-2 cyclohexylacétate de méthyle 1g s'est effectuée avec un rendement de 80 % en lactone 2g et alcool ester 13b (R"' = CH_3).

TABLEAU N° 2

n=1 10a
n=2 10b



+CH_3MgI ⟶



n=1 11
n=2 12b

n	n=1	n=2
R^t % en lactone	31 %	16 %
% cétoester récupéré	35 %	60 %

Ce résultat est certainement attribuable au facteur d'encombrement stérique du magnésien, plutôt qu'à une énolisation de la cétone, comme il a été proposé dans la littérature (2) et (6). En effet, nous n'observons aucun dégagement gazeux pendant l'addition du magnésien. De plus, l'attaque du carbonyle par les magnésiens ramifiés (iC_3H_7, iC_4H_9) est accompagnée d'une réaction concurrente de réduction. Nous observons en effet à côté de la lactone attendue 2g (R"=isoC$_3$H$_7$ et R"=isoC$_4$H$_9$), une lactone cis 2g (R"=H) et un alcool ester trans 13a (R"=H), mis en évidence par passage à l'hydroxyacide trans 15a déjà décrit dans la littérature (8). Nous n'avons pas étudié systématiquement les proportions de ces deux produits de réduction : nous en avons envisagé l'étude dans le cas de l'addition du bromure d'isopropylmagnésium sur la méthyl-2 cyclohexanone 1b. Nos résultats sont en tout point comparables à ceux récemment décrits (12).

Le carbonyle cétonique des cétoesters cyclopentaniques 10a et 10b présente, comme on pouvait s'y attendre, une réactivité plus faible que celui des cétoesters cyclohexaniques 1g et 1h. Les rendements en lactones sont abaissés et la quantité de cétoester récupéré est particulièrement importante pour l'oxo-2 cyclopentyl-1 propionate d'éthyle 10b. La baisse de rendement en lactone ne provient pas dans le cas de l'oxo-2 cyclopentyl acétate d'éthyle 10a d'une réaction d'énolisation de la cétone par le magnésien, mais d'une addition compétitive sur l'ester. Nous observons en effet, dans ce ces, la présence de γ cétols.

Par contre, lorsque la chaine latérale est propionique, comme pour le γ cétoester 10b, l'énolisation est la réaction prépondérante et l'addition du magnésien sur l'ester est nulle.

Un essai d'addition de l'iodure de méthyl magnésium, non plus sur le cétoester 10b mais sur le δ cétoacide 19 correspondant, par analogie aux résultats décrits (7) pour le borohydrure de sodium sur ce même cétoacide, a permis de réduire à 30 % l'énolisation du carbonyle cétonique et d'améliorer dans les mêmes proportions, le rendement en lactone 12b.

B - Synthèse des lactones trans apparentées aux acides alcoyl-2 hydroxy-2 cyclohexane-1 acétique par action du malonate d'éthyle sodé sur les alcoyl-1 époxy 1-2 cyclohexanes 20.

L'ouverture de l'époxycyclohexane 20a (R"=H) par le malonate d'éthyle sodé selon Newman (8) et Coffey (9) conduit de manière univoque à la carbéthoxylactone trans 21a précurseur de la lactone trans 3g (R"=H).

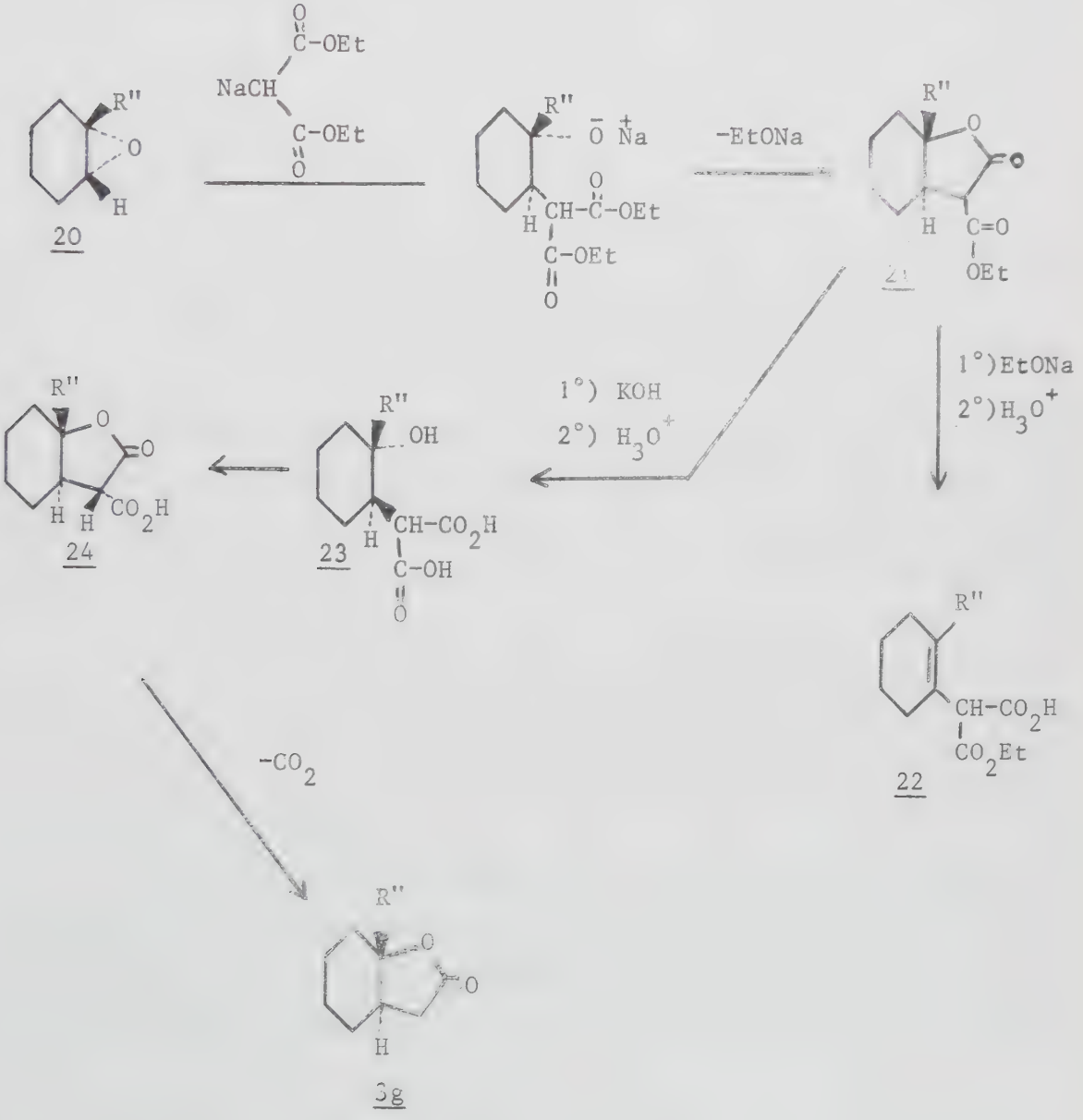
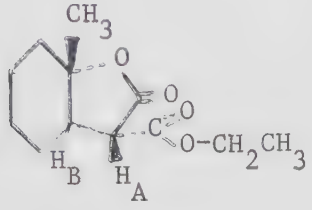


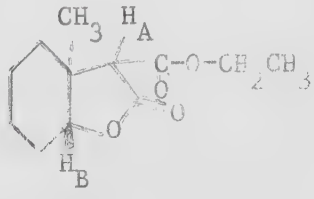
Fig. 8

Lorsque R" est différent de H, on devait obtenir les lactones trans 3g. Néanmoins, se posait d'abord le problème du sens de l'ouverture d'un époxyde secondaire-tertiaire.

Il était prévisible, comme il l'avait été observé pour les époxydes primaire-secondaires et primaire-tertiaires (10), que la substitution nucléophile s'effectuerait sur le carbone le moins substitué. L'ouverture devait ponduire lorsque R"=CH_3, par exemple, à la carbéthoxylactone 21b, plutôt qu'à son isomère 21b', proposé pourtant dans la littérature (11).



21b



21b'

Fig. 9

L'examen du spectre de RMN de la carbéthoxylactone obtenue permet de conclure sans ambiguité à la structure 21b. En effet, l'hydrogène H_A se présente sous forme d'un doublet centré à 3,35 ppm (J_{AB}=13 cps), dont la sufface est bien dans le rapport de 1 à 2, comparée à celle du méthylène de l'ester.

Le passage aux lactones trans 3g possédant un radical alcoyle angulaire est plus délicat que dans le cas de l'homologue non substitué. Nous avons pu néanmoins préparer des échantillons authentiques d'une série de lactones trans 3g et identifier tous les intermédiaires de la réaction, en particulier pour R"=CH_3.

Il est important, en effet, d'être certain qu'aucune épimérisation n'accompagne chacune des étapes de la synthèse de ces lactones 3g. Or, nous avons constaté, que les carbéthoxylactones 21 sont accompagnées d'une quantité plus ou moins importante d'un acide ester éthylénique 22. Ce dernier

est formé à partir de la carbéthoxylactone 21 selon une réaction d'élimination initiée par l'éthylate de sodium formé au cours de la cyclisation.

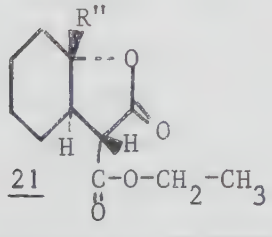
Or, si nous sommes parvenus à supprimer cette réaction d'élimination dans le cas de l'éthylate de magnésium libéré au cours de la synthèse des lactones cis 2g selon la voie d'accès décrite au paragraphe précédent, nous n'avons pu ici que la minimiser par dilution des réactifs.

L'acide ester éthylénique 22 peut se cycliser en lactone ester la plus stable, c'est-à-dire la carbéthoxylactone 21 cis. Il importe donc d'éliminer cet acide ester 22 par traitement au bicarbonate de sodium pour qu'il ne contamine pas la carbéthoxylactone trans 21.

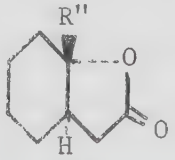
La synthèse des lactones trans 3g à partir de la carbéthoxylactone trans 21 suppose que l'hydroxyacide malonique trans 23 ne subisse aucune déshydratation, même partielle, en diacide éthylénique, conduisant après cyclisation et décarboxylation à la lactone cis. Or, sans précaution, cette réaction a régulièrement lieu. Par contre, si l'on isole l'hydroxyacide malonique trans 23, composé cristallisé, celui-ci se lactonise lentement dans l'eau chaude en carboxylactone trans 24, elle-même cristallisée. Un chauffage de cette dernière déclenche alors la réaction de décarboxylation, qui conduit à la lactone trans 3g rigoureusement exempte de son diastéréoisomère cis.

Dans ces conditions les rendements en carbéthoxylactones trans 21 et lactones trans 3g sont les suivants (Tableau III).

TABLEAU N° III



21



3g

CARBETHOXYLACTONES TRANS 21		LACTONES TRANS 3g	
R''	Rendement	R''	Rendement
CH_3	30 %	CH_3	28,5 %
C_2H_5	40 %	C_2H_5	38 %
C_3H_7	35 %	C_3H_7	33 %

C - Comparaison des lactones diastéréoisomères apparentées aux acides alcoyl-2 hydroxy-2 cyclohexane-1 acétique et de leurs dérivés.

1°) Comportement chimique

D'une façon générale les lactones trans de cette série sont, comme on pouvait s'y attendre, moins stable que les lactones cis. Elles sont néanmoins thermiquement stables et ne s'isomérisent qu'en milieu acide et à chaud.

Si nous n'avons pas observé de différence apparente dans la vitesse de saponification de ces lactones (nous n'avons pas effectué de cinétique de cette saponification), nous avons par contre constaté, comme d'ailleurs Newman et Van der Werf (6), que la lactonisation des hydroxyacides 15 cis est spontanée alors qu'elle est nulle dans le cas des hydroxyacides trans. Après quatre ans, à la température ambiante, un échantillon d'hydroxyacide trans 15b ($R''=CH_3$) est resté inchangé. Une recristallisation dans l'eau chaude comme pour l'hydroxyacide malonique trans 23, ne conduit pas non plus à la lactone trans 3g, mais à la récupération de l'hydroxyacide trans. Si on chauffe les cristaux d'hydroxyacide trans 15, pour accélérer la lactonisation on déshydrate alors en partie l'alcool et l'on obtient un mélange des deux lactones épimères 2g et 3g. La grande différence de comportement des hydroxyacides diastéréoisomères 15 vis à vis de leur lactonisation, permet de les séparer aisément. Il nous a ainsi été possible de contrôler les pourcentages chromatographiques des produits de la réaction de l'iodure de méthyl-magnésium ($R''=CH_3$) sur l'oxo-2 cyclohexylacétate d'éthyle 1g. En effet ce mélange étant constitué de lactone cis 2g, d'hydroxyester trans 13b et du γ cétoester 1g, la saponification, puis l'acidification du milieu de réaction conduit à la lactone cis 2g, l'hydroxyacide trans stable 15b et le γ cétoacide 16 (Fig. 10).

Par traitement au bicarbonate de sodium la lactone cis 2g (85 %) est séparée de l'hydroxyacide 15b (10 %) et du γ cétoacide 16 (5 %). Une recristallisation de ces acides, dans le chloroforme, sépare le γ cétoacide 16 de l'hydroxyacide 15 (chacun des trois composés a été comparé à un échantillon authentique). Nous avons bien retrouvé dans ce cas ($R''=CH_3$), les proportions données par chromatographie en phase vapeur.

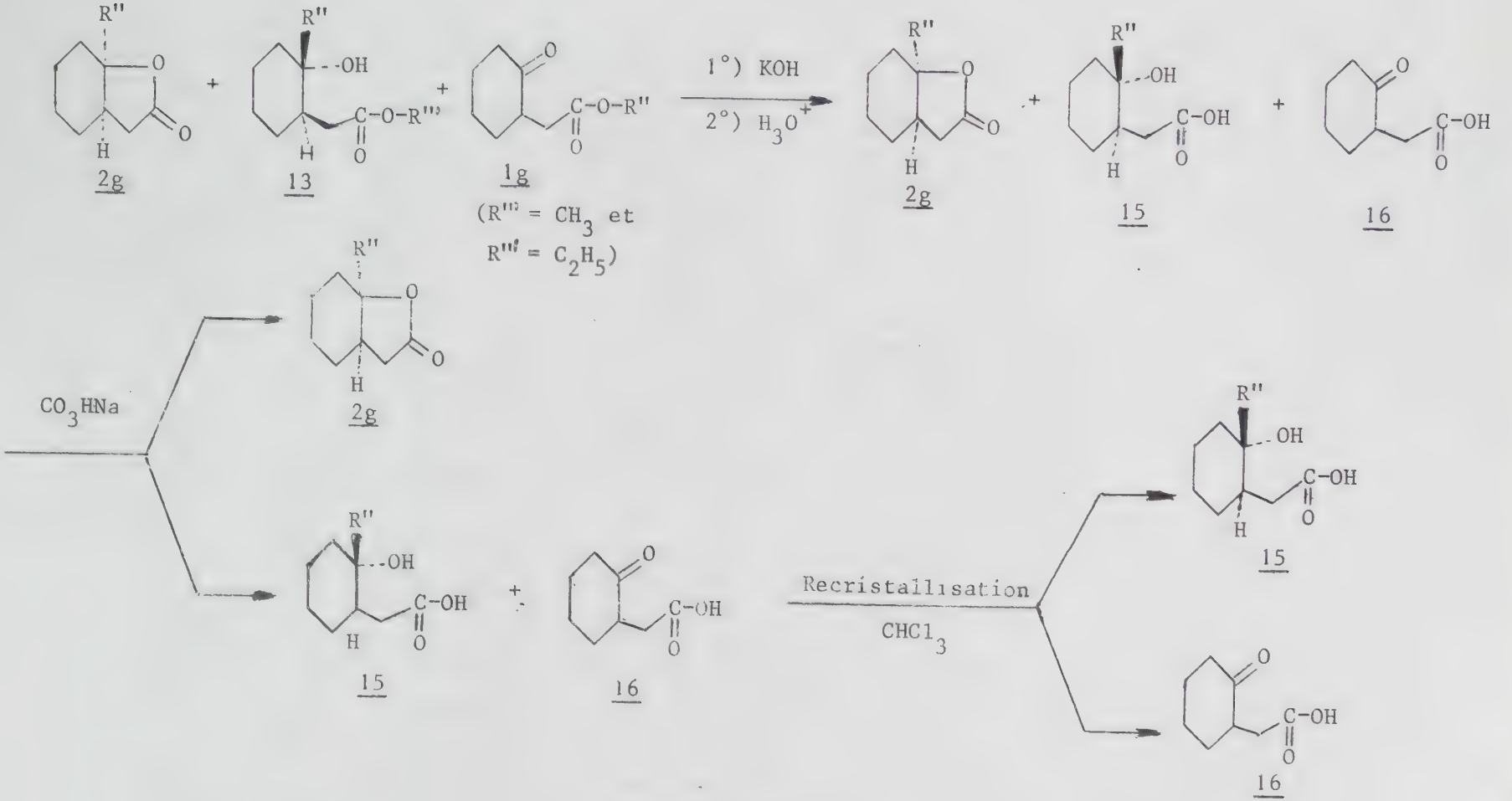
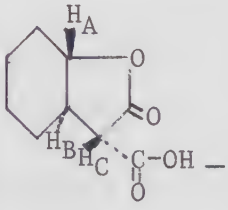
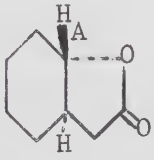
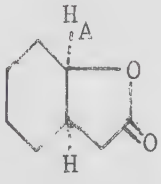
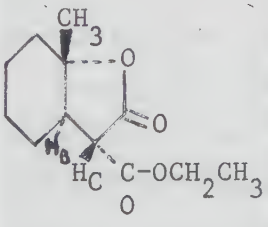
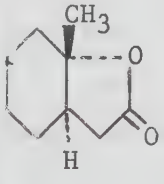
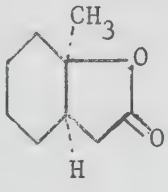
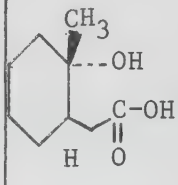
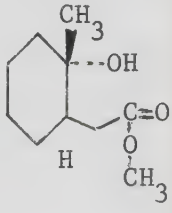

R''
2g
13
1g
(R''' = CH3 et
R''' = C2H5)
1°) KOH
2°) H3O+
15
16
CO3HNa
Recristallisation
CHCl3

Fig. 10

2°) Etude de résonance magnétique nucléaire

Les résultats consignés dans le tableau n° IV sont relatifs aux lactones et leurs dérivés comportant soit un hydrogène, soit un méthyle angulaire. Si nous pouvons, dans ces deux cas, utiliser les données de la RMN, comme une des méthodes d'identification et d'évaluation des proportions relatives des lactones diastéréoisomères 2g et 3g et de leurs dérivés, il n'en est plus de même lorsque la masse moléculaire du radical angulaire est supérieure, les spectres des lactones correspondantes deviennent en effet très complexes à analyser.

TABLEAU N° IV

R"=H					
Solvant	$CDCl_3$	CCl_4	CCl_4		
δ_H	δ_{H_A} 3,95 ppm (m) δ_{H_C} 3,42 ppm (d) J_{BC} 13 cps	δ_{H_A} 3,75 ppm (m)	δ_{H_A} 4,5 ppm (m)		
R"=CH_3					
Solvant	CCl_4		a) $CDCl_3$ b) CCl_4	$CDCl_3$	CCl_4
δ_{CH_3}	δ_{CH_3} 1,28 ppm (s) δ_{H_C} 3,25 ppm (d) J_{BC} 13,5cps	δ_{CH_3} 1,24ppm (s)	a) δ_{CH_3} 1,42ppm (s) b) δ_{CH_3} 1,38ppm (s)	δ_{CH_3} 1,12ppm (s)	δ_{CH_3} 1,03ppm (s)

La différence de déplacement chimique du proton H_A des lactones diastéréoisomères (2g et 3g, R"=H) nous a permis de contrôler l'authenticité de nos échantillons. La RMN nous fût particulièrement précieuse dans ce cas, puisque les lactones ont le même temps de rétention en chromatographie gazeuse.

On remarque pour les carbéthoxylactones 21a et 21b, de même que pour la carboxylactone 24a (R"=H), le couplage élevé (J_{BC}=13 cps) des protons H_B et H_C, indiquant que ces deux atomes d'hydrogène sont trans. L'absence d'un autre doublet de constante de couplage moins élevé permet de conclure à la précision des mesures RMN, que le diastéréoisomères, dans lequel les hydrogènes H_B et H_C seraient cis, n'est pas formé. La différence d'énergie des interactions entre les isomères thréo et érythro peut rationaliser ce résultat. En effet, déjà dans le cas de la carboxylactone 24a, la différence d'énergie des interactions entre les deux diastéréoisomères doit être de l'ordre de 1,6 à 1,7 Kcal/mole (2 interactions 1-3 diaxales COOH/H), tandis que pour la carbéthoxylactone 21b, cette différence d'énergie (2 interactions 1-3 diaxales $Me/COOC_2H_5$, $H/COOC_2H_5$) est encore plus importante.

D - Synthèse de dialcoyl 1-2 cyclohexanols.
Synthèse de diméthyl 1-2 tertiobutyl-4 cyclohexanols.

Pour que les conditions de réaction soient identiques dans tous les essais, nous avons adopté celles donnant les meilleurs résultats avec les γ et δ cétoesters. La solution sensiblement molaire du magnésien, pris en quantité stoechiométrique, est additionnée sur la cétone. La durée totale de la réaction est de 1 h 30, la température étant contrôlée et maintenue à 0°. Les solvants sont le benzène et l'éther, dont le rapport des volumes est égal à 1/2. Nous avons vérifié en outre que lorsque l'addition de réactifs est inversée ou lorsque l'éther est le seul solvant, le rendement en adduits, tout comme le déroulement stérique de la réaction, demeurent inchangés. Les résultats observés sont consignés dans le tableau V.

Etude de la structure des dialcoyls 1-2 cyclohexanols et des dialcoyls 1-2 tertiobutyl-4 cyclohexanols.

a) par chromatographie en phase vapeur.

Différentes techniques physico-chimiques permettent de préciser les structures d'alcools cycliques et acycliques. L'absorption de vibration de valence de la liaison (O-H) dans le tétrachlorure de carbone en solutions

diluées, renseigne sur la configuration des groupes hydroxyles non associés. Cette technique est, par exemple, une méthode excellente pour différencier des épimères axiaux et équatoriaux de cyclohexanols secondaires (13).

Depuis les travaux de Winstein (14), la chromatographie en phase liquide permet de se faire une idée précise de la configuration de cyclohexanols. En effet, cet auteur a établi : que l'isomère ayant l'hydroxyle équatorial, doit être le plus retenu. Plus récemment une étude systématique de carbinols (15), en série acyclique, montre qu'il existe en série acyclique, comme en série cyclique, une relation entre configuration et comportement en chromatographie gazeuse.

Les résultats que nous obtenons en cpv (tableau n° VI) montrent que sur la phase stationnaire polaire, le diastéréoisomère le plus retenu est, quelle que soit la configuration du carbone asymétrique en α de l'alcool (essais c et f), celui dont l'hydroxyle est équatorial.

b) Etude de la de dialcoyls 1-2 cyclohexanols et de dialcoyls 1-2 tertiobutyl-4 cyclohexanols, par résonance magnétique nucléaire.

L'étude des effets de solvants en résonance magnétique nucléaire, sur le déplacement chimique des protons hydroxyliques, effectuée sur les cyclohexanols tertiaires épimères 2 et 3 et 5 et 6, confirme bien les résultats obtenus par chromatographie gazeuse.

Une étude de Chapman (16) et Ouelette (17) de cyclohexanols épimères en solutions diluées et à différentes concentrations dans le tétrachlorure de carbone, montre que le déplacement chimique, obtenu par extrapolation à dilution infinie, est caractéristiques de la configuration et de la conformation du proton hydroxyle.

Plus récemment, Rader (18) et Uebel (19) observent qu'en solution dans le diméthyl sulfoxyde pour des concentrations inférieures à 0,05 molaire, zone de concentration où le déplacement chimique est précisément indépendant de la concentration, sa valeur est directement reliée à la direction axiale ou équatoriale du proton hydroxylique. En particulier, tous ces auteurs s'accordent à dire qu'un proton hydroxylique, à direction axiale, résonne à champ plus fort que son épimère équatorial.

Les résultats consignés dans le tableau n° VII sont conformes à cette loi.

Action des organomagnésiens R''MgX sur les cyclanones 1 et 4.

1 et

4

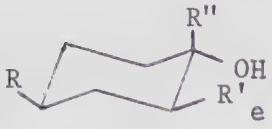
ESSAI	Réactif de Grignard R''-MgX	Cyclohexanone 1 R	R'	Rendement	Cétone récupérée
b	CH_3-Mg-I	H	CH_3	95 %	1 à 2 %
i	C_2H_5-Mg-I	H	CH_3	80 %	7 %
j	C_2H_5-MgBr	H	CH_3	80 %	1 à 2 %
k	C_3H_7MgBr	H	CH_3	76 %	12 %
l	C_6H_5MgBr	H	CH_3	CPV prép.	3 à 4 %
m	* iso C_3H_7MgBr	H	CH_3	CPV prép.	12 %
a	CH_3MgI	tBu	H	CPV prép.	1 %
c	CH_3MgI	tBu	CH_3	CPV prép.	2 à 5 %
d	CH_3MgI	H	C_2H_5	60 %	14 %
e	CH_3MgI	H	C_5H_{11}	55 %	35 %
		Cyclohexanone 4			
f	CH_3MgI	tBu	CH_3	CPV prép.	2 à 5 %

* Les alcools tertiaires ne représentent que 46 % du bilan réactionnel par suite de la réaction concurrente de réduction.

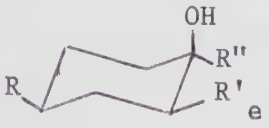
TABLEAU V

Rapports des temps de rétention $\left(\frac{\tau e}{\tau a}\right)$ des couples d'alcools diastéréoisomères 2, 3 et 5, 6.

Colonne QF_1 10 % Chr W.

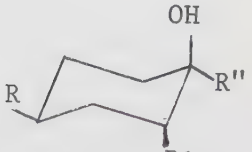


3



2

6



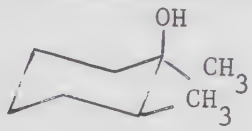
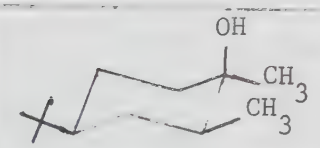
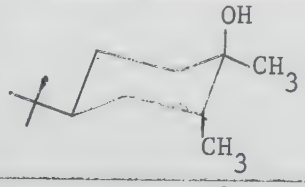
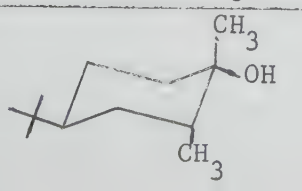
5

ESSAI	R	R'_e ou R'_a	R"	$\frac{\tau 3}{\tau 2}$ ou $\frac{\tau 6}{\tau 5}$	Température du four
a	tBu	$R'_e=R'_a=H$	CH_3	$\frac{\tau 3}{\tau 2}=\frac{\tau 6}{\tau 5}=1,27$	148°
b	H	$R'_e=CH_3$	CH_3	$\frac{\tau 3}{\tau 2}=1,20$	116°
c	tBu	$R'_e=CH_3$	CH_3	" = 1,3	121°
d	H	$R'_e=C_2H_5$	CH_3	" = 1,12	116°
e	H	$R'_e=C_5H_{11}$	CH_3	" = 1,08	147°
f	tBu	$R'_a=CH_3$	CH_3	$\frac{\tau 6}{\tau 5}=1,11$	108°
i	H	$R'_e=CH_3$	C_2H_5	$\frac{\tau 3}{\tau 2}=1,08$	117°
k	H	$R'_e=CH_3$	C_3H_7	" = 1,08	116°
l	H	$R'_e=CH_3$	C_6H_5	" = 1,58	142°
m	H	$R'_e=CH_3$	$isoC_3H_7$	" = 1,16	88°

TABLEAU VI

TABLEAU VII

Déplacement chimique δ_{OH} des protons alcooliques des alcools 2, 3, 5 et 6.

Alcools	Déplacement chimique δ_{OH}	
	CCl_4 δ_1 en cps	Diméthylsulfoxyde δ_2 en cps
	35,8	223,2 Litt (20) 225 Litt (19) 225,6
	38,6	245,6 Litt (20) 248,4 Litt (19) 148,7
	40,2	216,6
	42,8	234,0
	36,2	213,7
	42,9	234,3
	Le proton alcoolique se déplace dans ces 2 cas dans le massif des CH_3 du tertio-butyle.	225,1
		233,8

Chapitre I - BIBLIOGRAPHIE

(1) HOUBEN WEYL - Bd VI - 2, p 625.

(2) S.M. Mc ELVAIN, R.B. CLAMPITT - J. Amer. Chem. Soc. - 1959, 81, 5590.

(3) R. GREWE - Ber. 72B, 1939, p. 1314-1317.

(4) J. FICINI, A. MAUJEAN - C.R. Acad. Sc. - 1968, 266, 227.

(5) J. CASON; C.E. ADAMS, L.L. BENNET, V.D. REGISTER - J. Amer. Chem. Soc. - 1944, 66, 1764.

(6) G. Di MAIO, M.T. PELLEGRINI, P.A. TARDELLA - Ric. Sci. - 1968, 38, 234.

(7) S. DEV, C. RAI - J. Ind. Chem. Soc. - 1957, 34, 266.

(8) M.S. NEWMAN, C.A. VANDERWERF - J. Amer. Chem. Soc. - 1945, 67, 233.

(9) S. COFFEY - Rec. Trav. Chim. Pays-Bas - 1923, 42, 387.

(10) R. ROTHSTEIN, J. FICINI - C.R. Acad. Sc. - 1952, 234, p. 1293.

(11) M. MOUSSERON - Bull. Soc. Chim. Fr. - 1946, p. 629.

(12) G. CHAUVIERE, Z. WELWART, D. EUGENE, J.C. RICHER - Can. J. of Chem. - 1969, 47, 3285.

(13) a H.S. AARON, C.P. RADER - J. Amer. Chem. Soc. - 1963, 85, 3046.
b H.S. AARON, C.P. FERGUSSON, C.P. RADER - Ibid - 1967, 89, 1431.

(14) S. WINSTEIN, N. HOLNESS - J. Amer. Chem. Soc. - 1955, 77, 5562.

(15) Y. GAULT, H. FELKIN - Bull. Soc. Chim. Fr. - 1965, p. 742.

(16) O.L. CHAPMAN, R.W. KING - J. Amer. Chem. Soc. - 1964, 86, 1256.

(17) a R.J. OUELETTE - J. Amer. Chem. Soc. - 1964, 86, 3089.
b R.J. OUELETTE - J. Amer. Chem. Soc. - 1964, 86, 4378.

(18) C.P. RADER - J. Amer. Chem. Soc. - 1966, 88, 1713.

(19) a J.J. UEBEL, H.W. GOODWIN - J. Org. Chem. - 1966, 31, 2040.
b J.J. UEBEL, H.W. GOODWIN - J. Org. Chem. - 1968, 33, 3317.

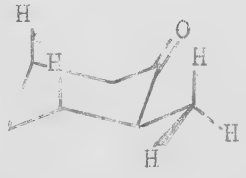
(20) G.D. MEAKING, R.K. PERCY, E.E. RICHARD, N.R. YOUNG - J. Chem. Soc. - (C) 1968, p. 1106

CHAPITRE II

Stéréochimie de l'addition de réactifs de Grignard sur le carbonyle de cyclohexanones α alcoylées.

L'étude stéréochimique de l'addition des réactifs nucléophiles sur les cétones flexibles est compliquée par l'hétérogénéité conformationnelle de tels substrats. On ne trouve que peu d'exemples relatifs aux cyclohexanones α alcoylées flexibles (1) (2), il s'agit en particulier de la méthyl-2 cyclohexanone dont l'équilibre conformationnel est très largement en faveur d'une conformation chaise où le groupement méthyle est équatorial (3). On peut penser que la méthyl-2 cyclohexanone réagit avec les magnésiens dans cette conformation priviligiée. Toutefois, ce n'est pas l'avis d'Akhrem (4). En effet, remarquant la plus grande stéréosélectivité d'addition de l'iodure de méthylmagnésium, opposé à la méthyl-2 cyclohexanone (75 % d'addition équatoriale), comparée à celle obtenue dans le cas de la méthyl-3 cyclohexanone (60 % d'addition équatoriale), Akhrem rationalise cette différence en admettant que le méthyle en α du carbonyle, s'il est équatorial, donne lieu au cours de l'entrée axiale du magnésien à une interaction supplémentaire méthyl/hydrogène 1-3 diaxiale (Fig. 1).

Fig. 1



Akhrem fait remarquer, de plus, que cette situation se retrouve dans le système rigide des 17a oxo D homostéroïdes (5) qui, eux, conduisent uniquement à une entrée équatoriale du magnésien. C'est cette différence de direction spatiale des réactions des 17a oxo D homostéroïdes ayant un squelette rigide et celle de la méthyl-2 cyclohexanone flexible, qui amène cet auteur à suggérer que cette dernière réagit partiellement dans la conformation où le groupe méthyle est axial. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons donc comparé, dans les mêmes conditions, le déroulement stérique de l'addition d'iodure de méthylmagnésium d'une part sur la méthyl-2 cyclohexanone, d'autre part, sur la tBu 4 méthyl-2 cyclohexanone cis 1c. Le choix de ce dernier substrat comme modèle de référence se justifie dans

la mesure où de nombreux auteurs (6) ont constaté l'absence de stéréosélectivité dans l'addition d'iodure de méthylmagnésium sur la tertiobutyl-4 cyclohexanone 1a. Le déroulement stérique de l'alcoylation par ce même réactif sur la tertiobutyl-4 méthyl-2 cyclohexanone cis 1c devait donc nous permettre d'évaluer l'induction asymétrique créée par la présence du radical méthyle équatorial en position 2. Nous constatons que le déroulement stérique de la réaction ne dépend pas (Tableau I) en fait du caractère flexible de la cyclohexanone α substituée puisque les proportions d'alcools épimères 2 et 3 sont les mêmes, avec la méthyl-2 cyclohexanone ou le modèle figé 1c.

TABLEAU I

CH_3-Mg-I +

	Cyclohexanone		Pourcentages comparés des attaques axiale et équatoriale		Att. Eq. / Att. Ax.
Essais	R	R'	Alcool 3 ou Att. Ax.	Alcool 2 ou Att. Eq.	
essai a	tBu	H	54 %	46 %	0,85
essai b	H	CH_3	16 %	84 %	5,2
essai c	tBu	CH_3	17 %	83 %	4,9

Ce fait étant acquis, nous avons opposé l'iodure de méthylmagnésium à des cyclohexanones flexibles α alcoylées par une chaine d'encombrement et de polarité variés. L'action de ce même organomagnésien sur la tertiobutyl-4 méthyl-2 cyclohexanone trans 4, nous a permis d'envisager l'effet de la configuration du radical méthyle sur la stéréosélectivité de la réaction. Nous avons ensuite effectué la condensation de différents réactifs de Grignard sur la méthyl-2 cyclohexanone. Le déroulement stérique

de la réaction d'addition des organomagnésiens sur les différentes cyclohexanones α alcoylées, que nous avons étudiées, s'interprète bien à la lumière du modèle récemment proposé par M. Cherest et H. Felkin (7). Ce dernier, à la différence du modèle de Cram (8) limite le rôle des facteurs stériques, dans la détermination des conformations préférées des états de transition. En effet, M. Cherest et H. Felkin envisagent une contribution des facteurs stériques au niveau de la face axiale de la cyclohexanone, les interactions de torsion intervenant spécifiquement sur la face équatoriale (Fig. 2).

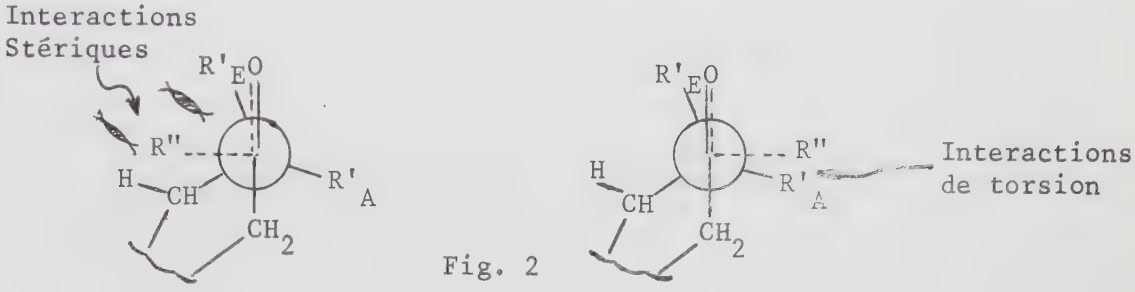


Fig. 2

Nous décrivons maintenant nos résultats.

A - Réaction de l'iodure de méthyl magnésium sur les alcoyl-2 cyclohexanones.

1°) a Influence de l'encombrement stérique d'une chaîne alcoyle apolaire équatoriale.

L'évaluation du rapport de stéréosélectivité d'addition du réactif de Grignard sur le carbonyle de cyclohexanones permet, d'après le modèle de Felkin, de comparer la valeur des interactions de torsion présentes dans l'état de transition sur la face équatoriale par rapport à celle desinteractions stériques présentes sur la face axiale. Ainsi, dans le cas de la tertiobutyl-4 cyclohexanone, opposée à l'iodure de méthyl magnésium (Fig. 3), la stéréosélectivité observée (Eq./Ax.=0,85) permet d'apprécier une différence de 0,1 Kcal/mole en faveur des interactions de torsion.

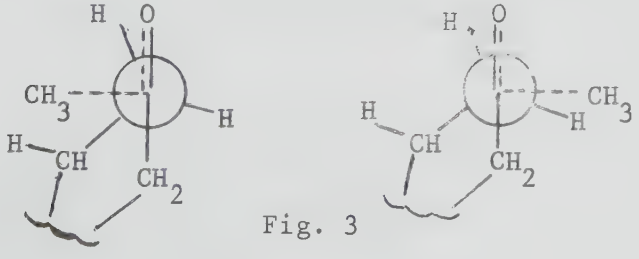


Fig. 3

Si l'on condense l'iodure de méthyl-magnésium sur des cyclohexanones, cette fois, α alcoylées, on constate que, quel que soit l'encombrement de la chaine alcoyle (essais b, c, d, e - tableau n° II), le rapport équatorial/axial est égal à celui observé pour la méthyl-2 cyclohexanone 1b, c'est-à-dire, très voisin de 5.

TABLEAU II

Essai	R	R'	Attaque Eq. ou alcool 2	Attaque Ax. ou alcool 3	Eq./Ax.	$\Delta(\Delta G^{\neq})$ T=273°K
a	tBu	H	46	54	0,85	+87,5cal
b	H	CH_3	84	16	5,25	-900cal
c	tBu	CH_3	83	17	4,9	-864cal
d	H	C_2H_5	84	16	5,25	-900cal
e	H	C_5H_{11}	84	16	5,25	-900cal

On peut considérer pour la méthyl-2 cyclohexanone, comme dans le cas de la tertiobutyl-4 cyclohexanone 1a, que les interactions de torsion équilibrent les interactions stériques (Me/H) mais qu'apparaissent en plus une interaction gauche Me/Me : G_A sur la face axiale (Fig. 4) et une interaction gauche Me/Me : G_E sur la face équatoriale. Le rapport équatorial/axial égal à 5,25 permet de donner une valeur approximativement égale à 1 Kcal, à la différence d'énergie entre l'interaction gauche G_A présente sur la face axiale et l'interaction gauche G_E présente sur la face équatoriale.

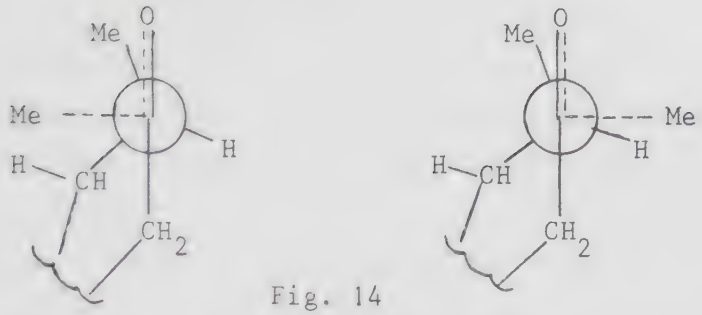


Fig. 14

Si, comme il est généralement admis, on considère que l'état de transition de cette réaction ressemble plutôt aux réactifs qu'aux produits (Fig. 2), que l'angle dièdre du substituant R'_E avec le carbonyle est d'environ 15° et que le magnésien R" arrive perpendiculairement à l'axe du carbonyle, cette différence d'énergie entre l'interaction gauche G_A (Me-Me:75°) et l'interaction gauche G_E (Me-Me:105°) est pratiquement celle que l'on attribue à une interaction gauche. Tout se passe comme si l'interaction gauche présente sur la face équatoriale était négligeable.

b Influence de la configuration du carbone portant la chaine alcoyle.

L'addition de l'iodure de méthyl magnésium sur la tertiobutyl-4 méthyl-2 cyclohexanone trans 4 (Fig. 5, tableau n° III, essai f) montre un ralentissement de l'attaque sur la face équatoriale, par rapport à l'attaque sur la face axiale.

TABLEAU III

Essai	R	R'	Attaque Eq. ou Alcool 5	Attaque Ax. ou Alcool 6	Eq. / Ax.	$\Delta(\Delta G^{\neq})$ T=273°K
a	tBu	H	46	54	0,85	+87,5cal
c	tBu	CH_3 eq.	83	17	4,9	-864cal
f	tBu	CH_3 ax.	20	80	0,25	+751cal

En effet, le rapport de stéréosélectivité équatorial/axial n'est plus que 0,25. Ce rapport permet de donner à la différence d'enthalpie libre d'activation des attaques équatoriales et axiales la valeur de 0,8 Kcal en faveur de cette dernière. Dans le cas de la tertiobutyl-4 cyclohexanone 1a, cette valeur est de 0,1 Kcal. La différence entre l'enthalpie libre d'activation des réactions correspondant à l'attachement équatorial de l'iodure de méthyl magnésium sur la tertiobutyl-4 cyclohexanone 1a d'une part, et sur la tertiobutyl-4 méthyl-2 cyclohexanone trans 4 d'autre part, est de l'ordre de 0,7 Kcal/mole. Ce chiffre est voisin de la différence entre la barrière de rotation du propane (3,4 Kcal/mole) et la valeur minimum attribuée à celle du butane (4,4 Kcal).

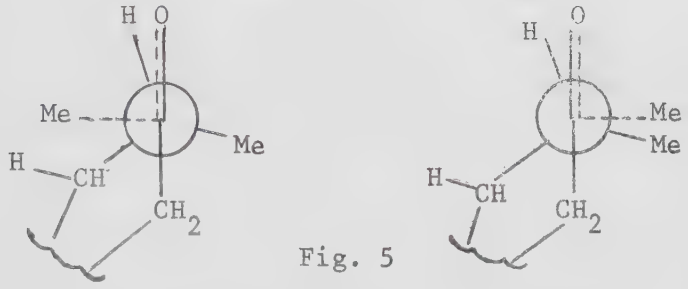


Fig. 5

Par rapport à la tertiobutyl-4 cyclohexanone, l'intervention d'une interaction gauche supplémentaire (CH_3/H au lieu de H/H) encombrant la face axiale (tertiobutyl-4 méthyl-2 cyclohexanone cis 1c) est donc du même ordre que celle d'une interaction supplémentaire d'éclipse (CH_3/CH_3 au lieu de CH_3/H).

2°) Influence d'une fonction polaire engagée dans la chaine alcoyle.

Nous avons constaté que l'encombrement stérique d'une chaine alcoyle linéaire est pratiquement indépendant du nombre de groupements méthylènes qu'elle comporte. Pour être plus sûr d'apprécier l'influence éventuelle de la polarité de la fonction ester située en γ du carbonyle cétonique dans l'oxo-2 cyclohexyl-acétate d'éthyle 1g, nous avons comparé la stéréosélectivité de son addition avec l'iodure de méthyl-magnésium à celle de la pentyl-2 cyclohexanone 1e. On constate, en effet, en examinant les modèles moléculaires que l'encombrement de ces radicaux est très voisin. Il n'était pas exclu à priori que le déroulement stérique de la réaction de l'iodure

de méthylmagnésium soit affecté par la présence de la fonction ester située en γ du carbonyle cétonique. En fait, les résultats obtenus (tableau IV) ne permettent pas de noter l'influence très sensible de la fonction ester. Notre conclusion s'oppose à celle de résultats récemment décrits (9). En effet, la valeur du rapport de stéréosélectivité obtenue lors de l'addition d'iodure de méthylmagnésium sur l'oxo-2 cyclohexyl-1 propionate de méthyle est égale d'après ces auteurs à 1,7, ce qui permet de conclure à une influence très nette de la fonction ester située, il est vrai en δ du carbonyle cétonique. Nous avons alors opposé l'iodure de méthylmagnésium à ce même δ cétoester dans nos conditions (essai h). Les résultats que nous obtenons, sont tout à fait comparables à ceux observés pour la pentyl-2 cyclohexanone 1e, et sont donc en contradiction avec ceux décrits. Ils permettent de constater en effet que la présence d'une fonction ester en δ du carbonyle n'a aucune influence sur le déroulement stérique de la réaction.

ESSAI	R	R'	Att. Eq.	Att. Ax.	$\frac{\text{Att. Eq.}}{\text{Att. Ax.}}$	$\Delta(\Delta G^{\neq})$ T=273°K
Essai e	H	C_5H_{11}	84	16	5,25	-900cal
Essai g	H	$-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OEt$	89	11	8,1	-1130cal
Essai h	H	$(CH_2)_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OEt$	84	16	5,25	-900cal

TABLEAU N° IV

B - Réaction de magnésiens d'encombrement varié sur la méthyl-2 cyclohexanone.

Selon le modèle de Felkin, l'augmentation de l'encombrement du radical magnésien R" opposé à la méthyl-2 cyclohexanone 1b (essais b, i, j, k, l, m, tableau n° V) doit accroître les interactions stériques (interactions R"/H et R'_E/R" gauche, fig. 2) présentes sur la face axiale, en laissant pratiquement inchangées les interactions de torsion présentes sur la face équatoriale : en conséquence, le pourcentage d'alcoylation équatoriale doit augmenter.

TABLEAU V

+ R"-Mg-X

ESSAI	R"-Mg-X	Att. Eq.	Att. Ax.	Att. Eq. / Att. Ax.	$\Delta(\Delta G^{\neq})$ T=273° K
Essai b	CH_3-Mg-I	84	16	5,25	-900 cal
Essai i	C_2H_5-MgI	90	10	9	-1170 cal
Essai j	C_2H_5-MgBr	95	5	19	-1590 cal
Essai k	C_3H_7-MgBr	94	6	15,7	-1490 cal
Essai l	C_6H_5-MgBr	95	5	19	-1590 cal
Essai m	iso C_3H_7MgBr	98	2	49	-2100 cal

L'examen du tableau n° V, montre que c'est effectivement le cas puisque le rapport équatorial/axial passe de la valeur 5,25 pour l'iodure de méthylmagnésium (essai b) à 49 pour le bromure d'isopropylmagnésium (essai m). Ce dernier essai appelle quelques commentaires, les alcools tertiaires sont, comme on pouvait le prévoir, accompagnés des alcools secondaires formés par la réaction concurrente de réduction. Ces derniers représentent 42 % du bilan réactionnel et la stéréosélectivité de cette réaction de réduction est tout à fait comparable à celle récemment décrite dans la littérature (10).

Si l'ensemble de nos résultats s'interprètent donc bien à la lumière du modèle d'état de transition proposé par M. Cherest et H. Felkin, le cas des 17a oxo D homostéroïdes (5) reste par contre à éclaicir. En effet, l'alcoylation par le magnésien est alors exclusivement équatoriale, malgré la présence du méthyle encombrant cette face du carbonyle, alors qu'elle est moins stéréosélective (85 %) avec la tertiobutyl-4 méthyl-2 cyclohexanone cis, dans laquelle ce groupement est absent.

Chapitre II - BIBLIOGRAPHIE

(1) I.N. NAZAROV, A.A. AKHREM, A.V. KAMERNITZKY - Izv. Akad. Nauk SSSR. Otdel Khim Nauk 1958, p. 631.

(2) H. NORMANT, A. MARCOU - Bull. Soc. Chim. Fr. - 1965, p. 3491.

(3) C. ROMERS - Rec. Tr. Chim. Pays-Bas - 1956, 75, 956.

(4) A.A. AKHREM, A.V. KAMERNITZKY - Tetrahedron - 1962, 18, 705.

(5) L. RUZIKA, N. WAHBA, P.T. HERZIG, H. HEUSSER - Chem. Ber. - 1952, 85, 491.

(6) a H. HOUSSE, W.L. RESPESS - J. Org. Chem. - 1965, 30, 3018.
b W.J. HOULIHAN - J. Org. Chem. - 1962, 27, 3860.
c H. FAVRE, G. GRAVEL - Can. J. Chem. - 1961, 39, 1548.
d C.H. DEPUY, R.W. KINGS - J. Amer. Chem. Soc. - 1961, 83, 2743.

(7) a M. CHEREST, H. FELKIN, N. PRUDENT - Tetrahedron Letters - 1968, 18, 2199.
b M. CHEREST, H. FELKIN - Tetrahedron Letters - 1968, 18, 2205.

(8) a D.J. CRAM, F.A. Abd ELHAFEZ - J. Amer. Chem. Soc. - 1952, 74, 5828.
b D.J. CRAM, F.D. GREEN - J. Amer. Chem. Soc. - 1953, 75, 6005.
c D.J. CRAM, D.R. WILSON - J. Amer. Chem. Soc. - 1962, 85, 1245.

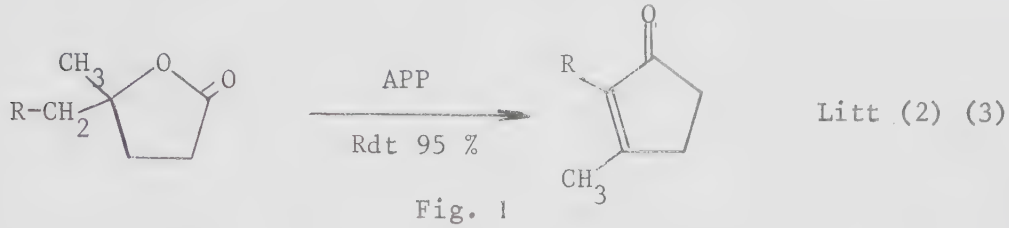
(9) G. Di MAIO, M.T. PELLEGRINI, P.A. TARDELLA - Ric. Sci. - 1968, 38, 234.

(10) G. CHAUVIERE, Z. WELWART, D. EUGENE, J.C. RICHER - Can. J. Chem. - 1969, 47, 3285.

CHAPITRE III

Synthèse de bicyclo (4-3-0) nonénones et de bicyclo (3-3-0) octénones

La réaction d'acylation intramoléculaire à partir des butyrolactones et des valérolactones est une voie rapide d'accès aux cyclopenténones (1). Cette méthode a notamment été retenue pour la synthèse de la dihydrojasmone (R=C_5H_{11}, Fig. 1) et de ses dérivés homologues.



Litt (2) (3)

Fig. 1

Dès 1951, Frank (4) étend l'action de l'anhydride phosphorique à des valérolactones bicycliques diversement substituées (Fig. 2) mais n'obtient qu'avec un rendement médiocre les bicyclo (4-3-0) nonénones attendues car intervient in situ une aromatisation conduisant à des dérivés indaniques.

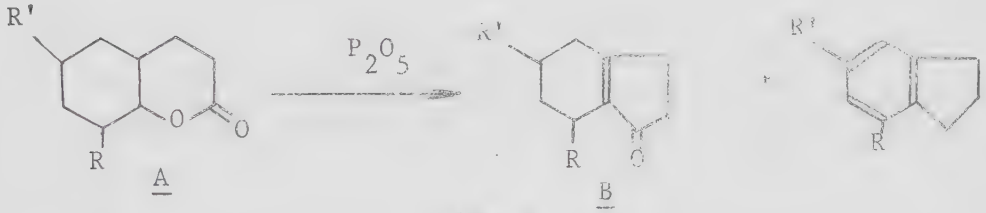
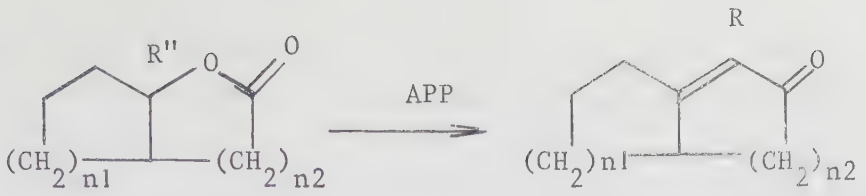


Fig. 2

Dev (3) montre ensuite l'intérêt d'utiliser le mélange acide orthophosphorique, anhydride phosphorique plutôt que l'anhydride seul. L'acide polyphosphorique évite en effet l'hétérogénéité du milieu réactionnel et permet d'opérer à température plus basse, ce qui limite la formation des indanes. Cette acylation, qui donne de bons résultats à partir des valérolactones bicycliques, n'avait pas été tentée à partir de butyrolactones bicycliques, or il était possible que les γ butyrolactones 2g (n=2 ; fig. 3) puissent être bons précurseurs des cyclopentènones 2 isomères des cétones B obtenues à partir des valérolactones A (Fig. 2).



2g (n_1=2, n_2=1) 7 (n_1=2, n_2=1)

11 (n_1=1, n_2=1)

12 (n_1=1, n_2=2)

Fig. 3

Au cours de l'étude de la stéréochimie de la réaction des organomagnésiens avec différentes cyclohexanones α alcoylées, nous avons préparé avec d'excellents rendements les lactones 2g à partir de l'oxo-2 cyclohexyl acétate d'éthyle 1g et avons étendu cette réaction à la synthèse de diverses γ et δ lactones bicycliques 11 et 12. Nous montrons ici d'une part que l'acylation à partir des γ lactones 2g (n_1=2, R''=alcoyle) est effectivement une voie d'accès aux bicyclo (4-3-0) nonène-1 ones 7 ; d'autre part, que cette réaction est accompagnée d'une intéressante transposition de Wagner-Merwein, enfin que l'acylation à partir des lactones de la série 11 n'est jamais détectée.

A - Action de l'acide polyphosphorique sur la butyrolactone 11 (R''=CH_3)

Sur un ensemble de 4 essais et pour les conditions les plus énergiques autorisées, c'est-à-dire, avant la résinification du milieu de réaction, l'acide polyphosphorique est resté sans action. Nous récupérons la butyrolactone de départ.

B - Action de l'acide polyphosphorique sur les butyrolactones de la série 2g.

Par contre, la réactivité des lactones de cette série présente un intérêt synthétique certain. C'est ainsi que l'acylation à partir de la butyrolactone 2g (R''=C_3H_7) nous a permis d'obtenir avec un rendement voisin de 70 %, l'éthyl-1 bicyclo (4-3-0) nonène-1 one-2 7c (R=C_2H_5). La cyclénone 7 est accompagnée dans tous les cas d'une alcoyl-8 bicyclo (3-3-0).

octène-2 one-1 8 (Fig. 4).

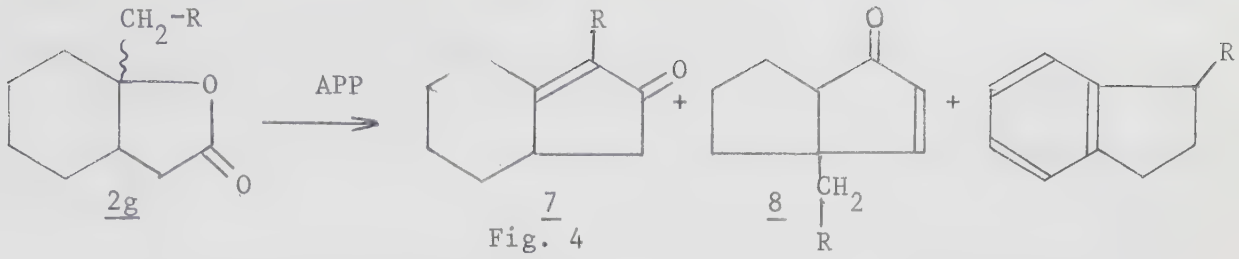


Fig. 4

Les proportions relatives des 2 cyclénones 7 et 8 sont liées à plusieurs facteurs. En particulier l'élévation de la température du milieu réactionnel favorise apparement la formation de la bicyclo (3-3-0) octénone 8, par suite de l'aromatisation, in situ de la bicyclo (4-3-0) nonénone 7, C'est ainsi que de l'acylation à partir de la butyrolactone 2g ($R''=CH_3$), conduite à 80° C, nous avons obtenu un mélange sensiblement équimoléculaire des 2 cyclénones 7a et 8b, alors que d'un essai envisagé à 120° C, le mélange obtenu était constitué d'une part de la bicyclo (4-3-0) 7a pour 4 parts de bicyclo (3-3-0) octénone 8b. L'indane dans ces conditions est le produit majoritaire, il représente 42 % du bilan réactionnel. Indépendamment du facteur température, il apparait aussi que les proportions relatives des 2 cyclénones 7 et 8 sont liées à la nature du radical angulaire R" de la butyrolactone 2g mise en réaction. Nous constatons par exemple, que le rapport : bicyclo (4-3-0) nonénone 7 sur bicyclo (3-3-0) octénone 8 est égal à l'unité si le radical angulaire R" de la lactone 2g est un méthyle alors que ce rapport est neuf fois plus grand quand R" est le radical n-propyle. Cette observation est à rapprocher d'un résultat décrit (2) lors de l'acylation à partir du butyrolactones simples disubstituées (Fig. 5), où en particulier, il a été montré que lorsque le radical R" de lactone est un méthyle, le méthylène en γ du carbonyle réagit de préférence au méthyle pour former le cycle à 5 chainons.

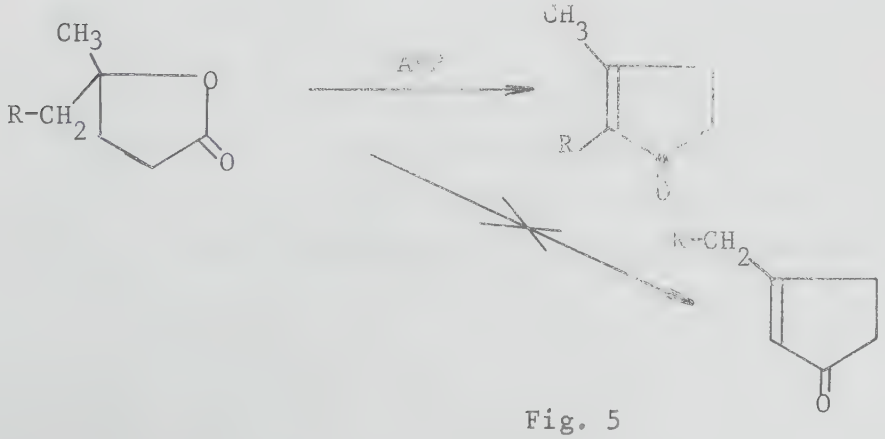
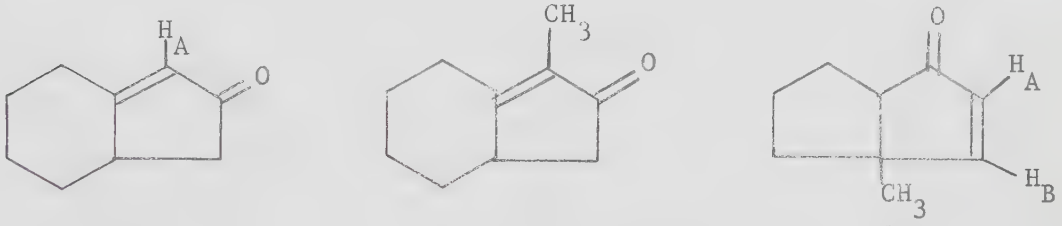


Fig. 5

Dans notre cas, il y a compétition entre la réaction du méthyle conduisant à la bicyclo (4-3-0) nonénone 7a et celle du méthylène du cycle conduisant à la bicyclo (3-3-0) octénone 8b. Dès que le radical R" est un radical autre que méthyle, la double liaison formée à partir du méthylène de la chaine alcoyle est alors substituée, la stabilisation qui en résulte, explique la formation prépondérante de bicyclo (4-3-0) nonénone 7.

Les cyclénones 7 et 8 se séparent par distillation. Leur structure a été établie à l'aide des techniques physico-chimiques habituelles. En ce qui concerne les bicyclo (4-3-0) nonénones 7a et 7b déjà décrites (5, 6, 11, 12, 13), les caractéristiques physiques et spectrophotométriques UV et IR sont en accord avec celles de la littérature. Leur structure a pourtant été confirmée par résonance magnétique nucléaire. Le spectre de la bicyclo (4-3-0) nonénone 7a en particulier présente un singulet centré à 5,65 ppm (1H), tout à fait en accord avec le caractère vinylique de l'hydrogène H_A en α du carbonyle cétonique (Fig. 6).



7a 7b 8b

Fig. 6

La présence d'un singulet (3H) de déplacement chimique égal à 1,6ppm observé pour la bicyclo (4-3-0) nonénone 7b est tout à fait compatible aussi avec le caractère vinylique du radical méthyle en position 1 de ce composé. La structure proposée pour les bicyclo (3-3-0) octénones 8 est en accord avec leurs données physico-chimiques. Si les caractéristiques spectrophotométriques UV (ε=8750, λ_{max} 225 mμ) et IR ($\nu_{c=o}$ 1700 cm^{-1}, $\nu_{c=c}$ 1585 cm^{-1}) sont insuffisantes pour affirmer la structure 8, le spectre de résonance magnétique nucléaire de la bicyclo (3-3-0) octénone 8b, en particulier, est très significatif. En effet, la présence de 2 doublets centrés à 5,95 ppm et 7,28 ppm (J_{AB} 5,5 cps) caractéristiques d'un système AB est tout à fait en accord avec

la présence des 2 hydrogènes H_A et H_B. En outre, la présence d'un singulet (3H) de déplacement chimique égal à 1,32 ppm est conforme à la nature quaternaire du méthyle angulaire en position 8.

Malgré un rendement qui n'a rien d'exceptionnel, puisque nous obtenons dans le meilleur des cas ($R=CH_3$) la bicyclo (3-3-0) octénone 8 avec un rendement de 16 %, l'acylation à partir de la butyrolactone 2g reste néanmoins un moyen d'accès à retenir. En effet, d'une part cette méthode de synthèse est rapide, d'autre part, des essais d'accès à ces alcoyl-8 bicyclo (3-3-0) octénones 8, nous ont montré que leur synthèse selon une voie univoque, n'est pas particulièrement aisée.

Ainsi, la première tentative de synthèse authentique de la bicyclo (3-3-0) octénone 8b a été de condenser le méthyl-cyclopentène sur l'acide acrylique (Fig. 7) en présence d'acide polyphosphorique, selon la méthode décrite par Dev (7, 8) pour acyler le méthyl-cyclohexène. Cet essai s'est soldé par un échec, car nous obtenons simplement l'ester E.

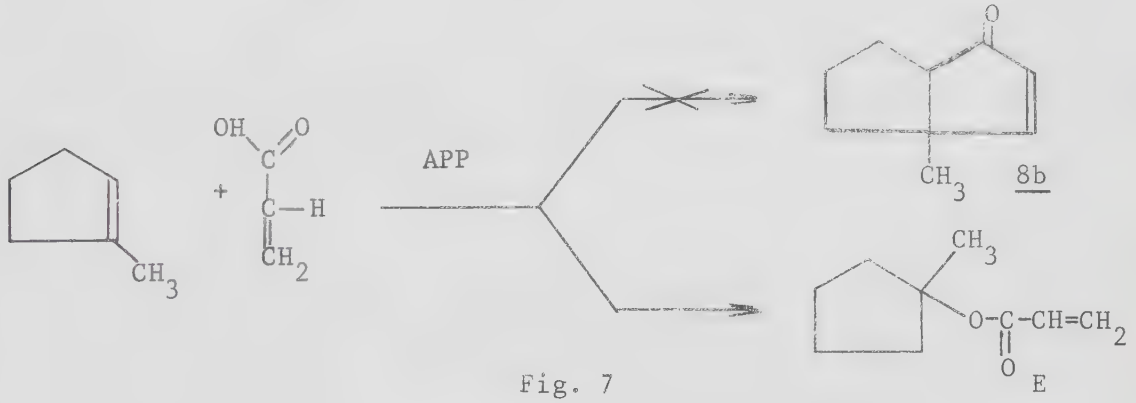


Fig. 7

Nous avons pu vérifier, comme l'a montré Dev (8), qu'il importe de respecter la stoechiométrie oléfine/acide éthylénique, pour limiter la formation de l'ester E ; toutefois, nous n'avons pas observé la moindre trace de cyclénone 8b.

La deuxième tentative a été d'envisager une addition 1-4 d'iodure de méthyl magnésium en présence d'iodure cuivreux (9) sur la bicyclo (3-3-0) octène-7 one-1, préparée selon Dev (10, Fig. 8.

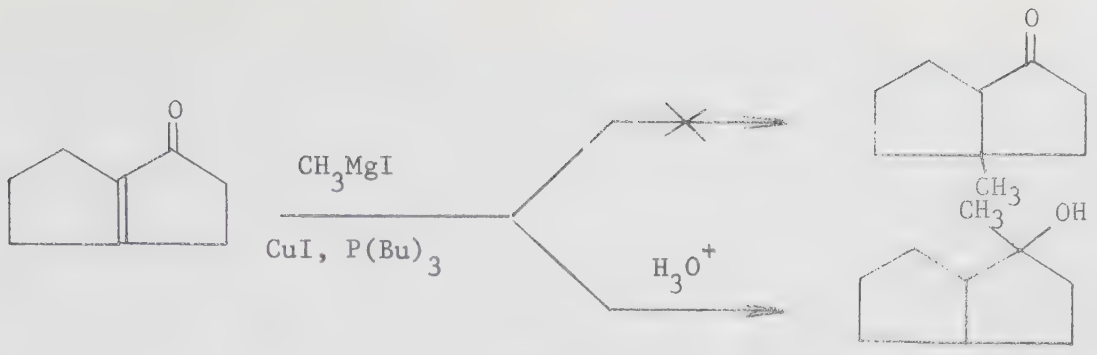


Fig. 8

Cet essai aurait pu nous conduire au système saturé de la bicyclo (3-3-0) octénone 8b. Nous avons constaté en fait une addition 1-2 du réactif de Grignard.

Discussion des résultats

A - Aromatisation des bicyclo (4-3-0) nonénones 7.

Cette aromatisation avait déjà été observée par Frank (4), lors de l'acylation par l'anhydride phosphorique à partir des valérolactones bicycliques. En particulier cet auteur remarque que l'acylation à partir de la méthyl 10 octohydro coumarine (Fig. 9) conduit exclusivement avec un rendement de 60 % à la formation de méthyl-4 indane.

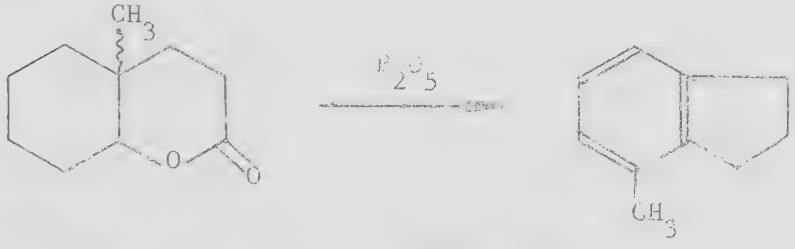


Fig. 9

Nous avons vérifié dans notre cas, que le dérivé indanique formé, a bien pour origine la bicyclo (4-3-0) nonène-1 one-2 7.

En effet, l'action de l'acide polyphosphorique à 120° C sur la bicyclo (4-3-0) nonène-1 one-2 7a (R=H) a conduit à l'indane aisément identifié à partir du produit commercial. Par un traitement identique appliqué à la bicyclo (4-3-0) nonénone 7c ($R=C_2H_5$), nous avons obtenu un indane substitué, qui a été identifié à un échantillon authentique d'éthyl-1 indane 28c,

issu de la condensation du bromure d'éthyl magnésium sur le bromo-1 indane (Fig. 10).

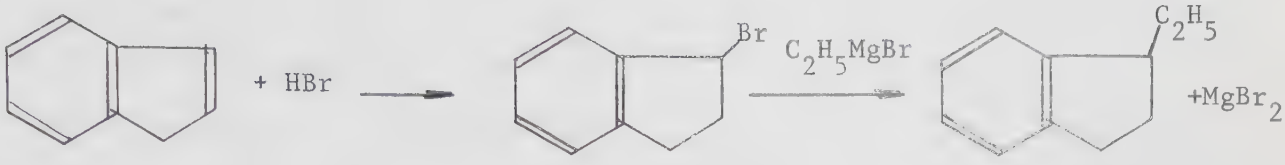
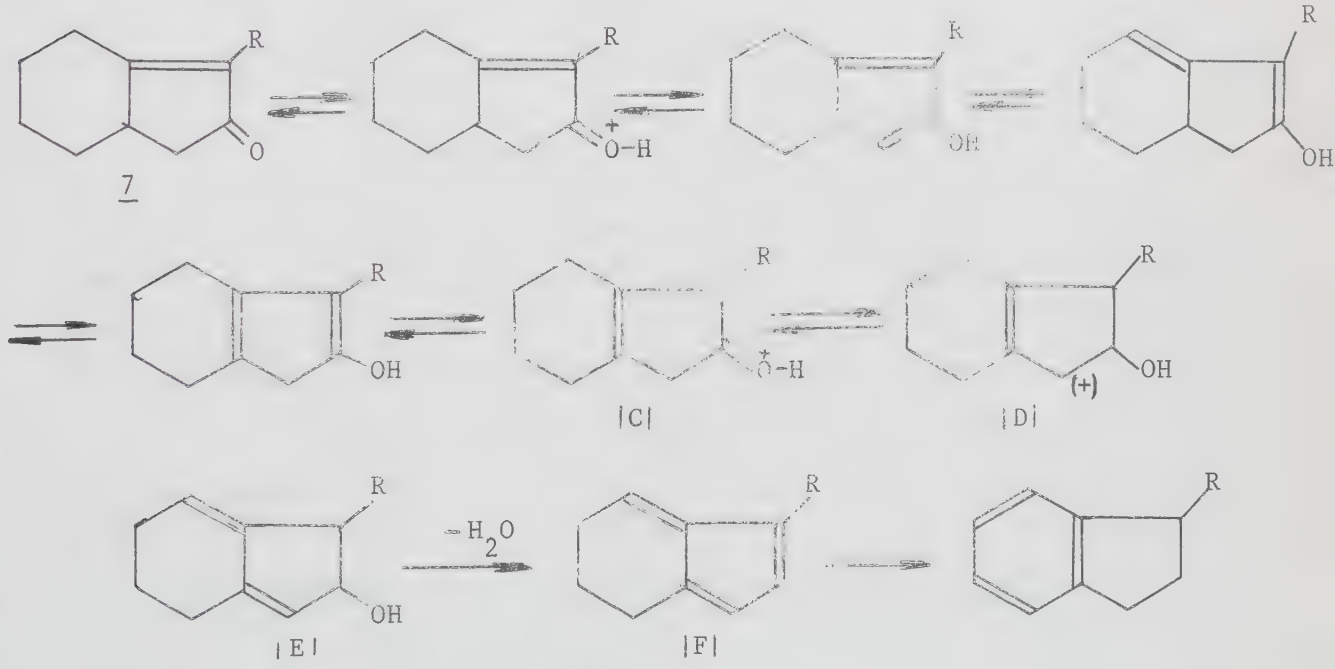


Fig. 10

L'aromatisation des bicyclo (4-3-0) nonénones 7 peut être rationalisée selon le mécanisme suivant (Fig. 11):



Fig; 11

En milieu acide la cétone éthylénique 7 est en équilibre avec différentes formes énoliques et acides conjugués. Il est vraisemblable qu'un ion carbonium tel que | C | puisse conduire par migration d'un ion hydrure à l'ion carbonium allylique | D | en équilibre avec l'alcool | E | qui se déshydrate alors pour engendrer irréversiblement le triène | F | se transposant pour donner la forme indanique plus stable.

B - Réarrangement de Wagner-Merwein.

Il est admis (10) que la réaction d'une lactone avec l'acide polyphosphorique, conduit dans une première étape à la formation d'esters phosphoriques éthyléniques. Dans notre cas (Fig. 12), il s'agit de l'équilibre des trois esters | A | , | B | , | C | .

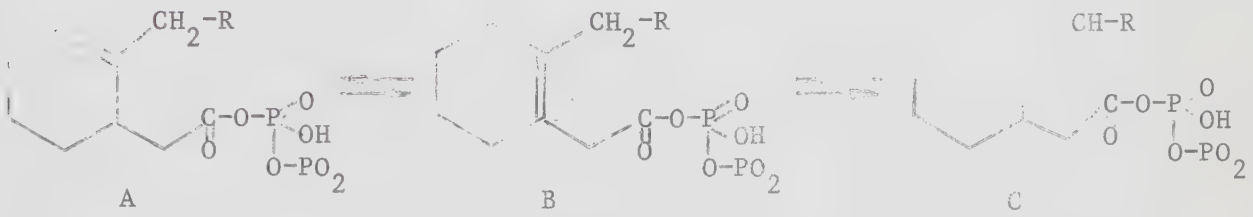


Fig. 12

L'acylation de la liaison oléfinique de l'ester | C | conduit directement à la bicyclo (4-3-0) nonène-1 one-2 7. Par contre, l'acylation de la double liaison de l'ester | A | conduit à l'ion carbonium | D | , en équilibre avec la bicyclo (3-2-1) octénone 9 (Fig. 13).

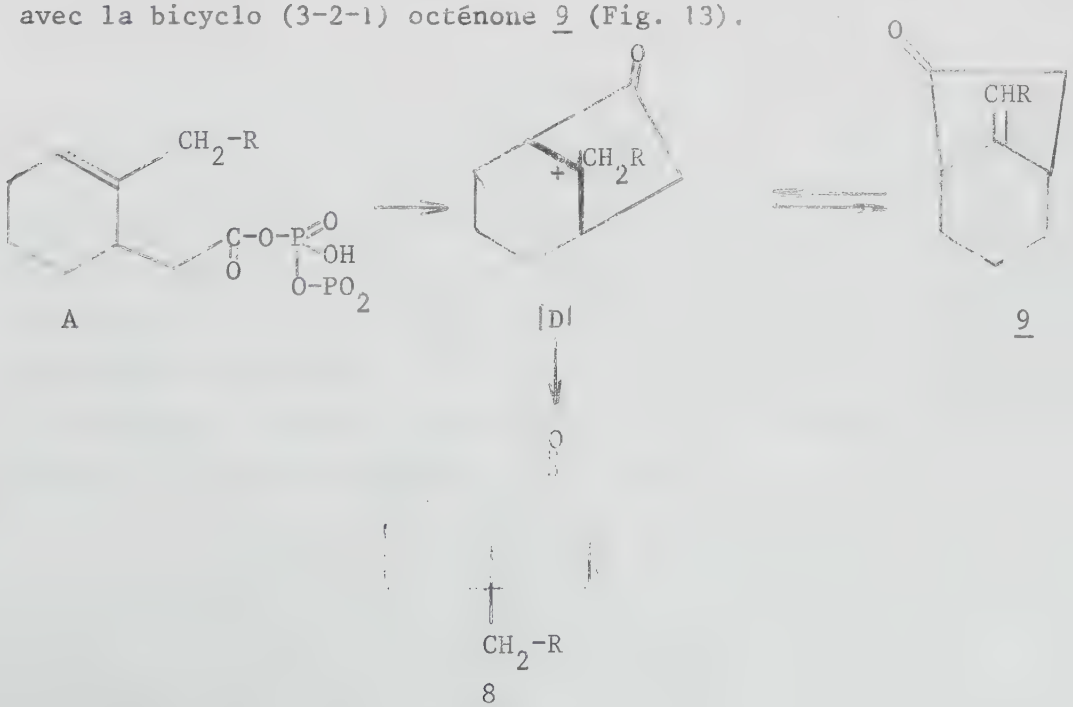
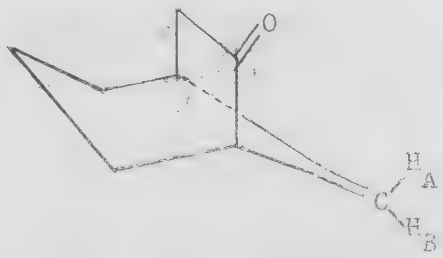


Fig. 13

Nous avons pu mettre en évidence dans un cas la présence de la bicyclo (3-2-1) octénone 9a (R = H) dont les constantes spectrométriques obtenues sont en accord avec la structure proposée (Fig. 14). La présence en particulier d'une bande de vibration à 1745 cm^{-1} indique bien la présence d'un carbonyle dans un cycle à 5 chaînons. En outre, la présence en résonance magnétique nucléaire d'un signal (2H) dont le déplacement chimique est égal à 5,72 ppm, est compatible avec la structure de cette cétone portant 2 hydrogènes H_A et H_B magnétiquement non équivalents.

Fig. 14



Mais cette cétone est toujours présente en quantité très faible (2 à 3 %), l'ion carbonium (D) en effet, peut subir une transposition de Wagner-Merwein conduisant irréversiblement à la bicyclo (3-3-0) octénone 8b. La régression d'un cycle à 6 chaînons en un cycle à 5 chaînons n'a jamais été observée lors de l'acylation de lactones par l'acide polyphosphorique. Si cette transposition est inattendue, son processus peut être rationalisé néanmoins sans difficulté. Dans notre cas, il est intéressant de rapprocher notre résultat d'une expérience de Dev (8). Cet auteur observe en effet lors de l'acylation du cycloheptène par l'acide crotonique en présence d'acide polyphosphorique (Fig. 15), une régression du cycle à 7 chaînons en un cycle à 6 chaînons, conduisant aux bicyclo (3-3-0) octénones, identiques à celles issues de l'acylation du méthyl-cyclohexène

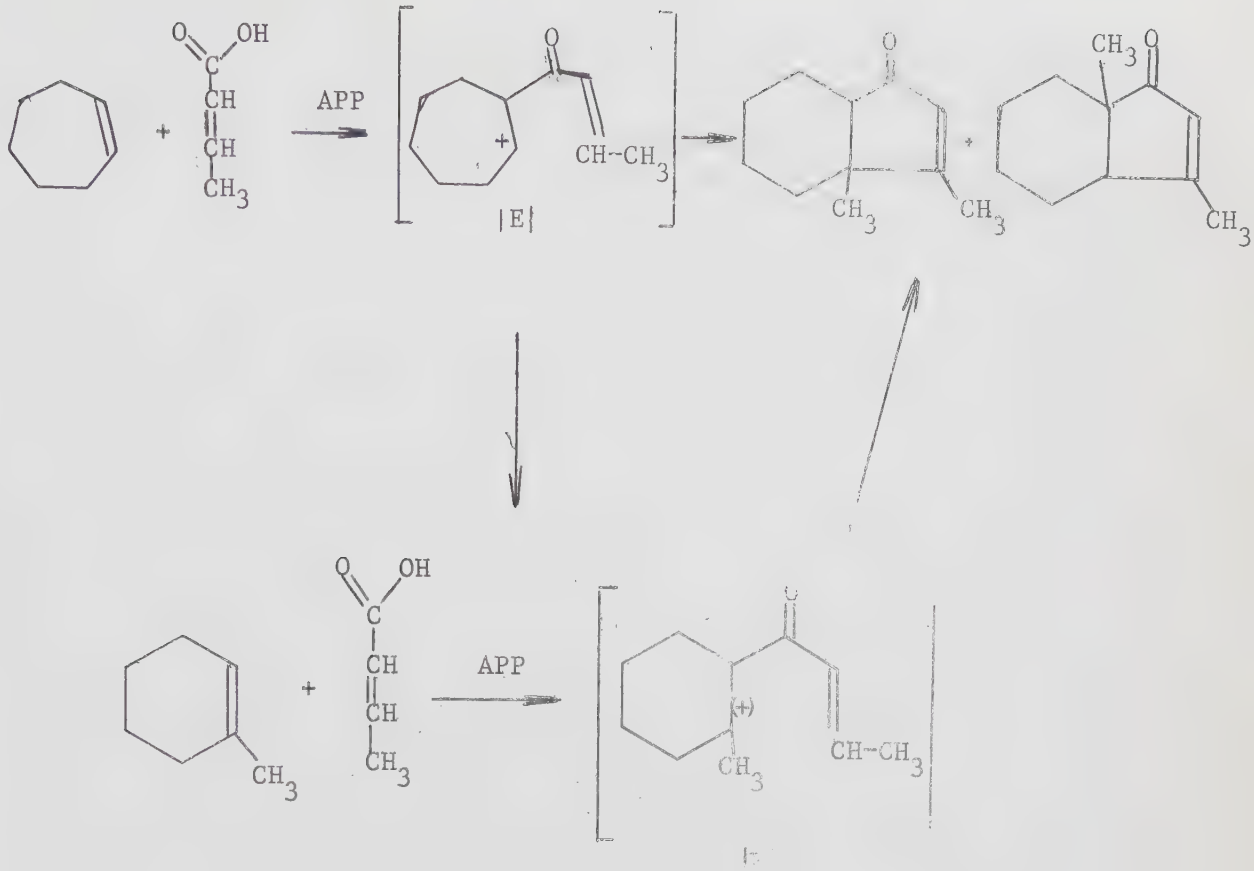


Fig. 15

On conçoit que l'ion carbonium |E| puisse évoluer vers l'ion carbonium |F| plus stable. Dans notre cas, la régression du cycle à 6 chaînons de l'ion carbonium |D| (Fig. 13), par transposition d'un méthylène du cycle conduisant à la bicyclo (3-3-0) octénone 8, doit réduire les tensions du système bicyclique ponté |D|.

Chapitre III - BIBLIOGRAPHIE

(1) HOUBEN WEYL - Tome I, page 822.

(2) ROTHSTEIN, J. FICINI - C.R. Ac. Sc. - 1952, 234, 1694.

(3) C. RAI, S. DEV - J. Ind. Chem. Soc. - 1957, 34, 178.

(4) R.L. FRANK, R.C. PIERLE - J. Amer. Chem. Soc. - 1951, 73, 724.

(5) G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSKOVICZ, R. TERREL - J. Amer. Chem. Soc. - 1963, 85, 207.

(6) J.A. HARTMANN - J. Org. Chem. - 1957, 22, 466.

(7) S. DEV - J. Ind. Chem. Soc. - 1957, 34, 169.

(8) S.B. KULKARNI, S. DEV - Tetrahedron - 1967, 34, 553.

(9) H.O. HOUSE - J. Org. Chem. - 1966, 31, 3128.

(10) C. RAI, S. DEV - J. Ind. Chem. Soc. - 1957, 34, 266.

(11) A.M. ISLAM, R.A. RAPHAEL - J. Chem. Soc. - 1952, p. 4086.

(12) E. BAUMGARTEN, P.L. CREGER, C.E. VILLARS - J. Amer. Chem. Soc. - 1958, 80, 6609.

(13) N.C. DENO, H. CHAFETZ - J. Org. Chem. - 1954, p. 2015.

PARTIES EXPERIMENTALES

Chapitres I et II

I - Synthèse des cyclohexanones 1 et 4.

D'une façon générale, les cyclanones ont été préparées par les méthodes de Stork aux imines (1a) ou aux énamines (1b). Les rendements et les constantes physiques sont conformes à la littérature.

Cyclohexanone 1 et 4	E	Analyse élémentaire ou littérature	R^t %
1 R = H R'= CH_3	E_{13}=52°5	maintenant commerciale (Ets Prolabo)	85 %
1 R = H R'=C_2H_5	E_{20} 67°	E_{10} 65° Litt (2)	82 %
1 R = H R'=$-CH_2-C-OEt$ (O)	E_{13} 107-108°	Litt (3)	83 %
1 R = H R'=$-(CH_2)_2-C-OEt$ (O)	$E_{0,2}$ 101-103°	Litt (4)	61 %
1 R = H R'= C_5H_{11}	$E_{1,5}$ 80° n_D^{25} 1,4537	Calc. % C 78,52 H 11,98 Tr. 78,31 11,80	45 %
1 + 4 * R = t.Bu R'= $-CH_3$	E_{15} 106° $n_D^{28,5}$ 1,4677	$E_{0,4}$ 60-65° Litt (5a)(5b)(5c)(5d)	20 %

* Le spectre de RMN d'une solution à 10 % dans le benzène permet d'apprécier les proportions relatives des 2 épimères 1 et 4 de cette cyclohexanone. En effet, la constante de couplage du radical méthyle en position 2 est différente seon sa configuration.

δ_{-CH_3} = 0,99 ppm (d) $\quad J_{CH_{3a}, He}$ = 7,1 cps

$J_{CH_{3e}, Ha}$ = 6,2 cps

Les proportions relatives, déduites de l'intégration de la surface des signaux des radicaux "méthyle", sont respectivement de 5 % pour l'épimère 4 et 95 % pour l'épimère 1.

L'épimère 4 a été enrichi à 60 % à partir de l'hydrolyse non épimérisante de son énamine (pyrrolidine) selon (5c, 5d, 5e, 5f et 5g). Par chromatographie préparative (colonne QF_1 10 % chr W), l'authenticité de cet épimère 4 a été amenée à 85 %. Un essai pour atteindre une meilleure authenticité a été sans succès, par suite d'une épimérisation sur la colonne.

- Synthèse de l'oxo-2 cyclopentyl acétate d'éthyle 10a.

Le rendement donné dans la littérature (6) est de 11 % à 13 %. Nous avons obtenu ce cétoester avec un rendement de 32 % dans les conditions suivantes.

La pyrrolidine-énamine de la cyclopentanone est obtenue en 8 heures par distillation et séparation azéotropique de l'eau/benzène. On ajoute une quantité de bromacétate d'éthyle, calculée à 25 % d'excès, sur la solution benzénique bouillante de l'énamine. L'addition du dérivé halogéné est faite de façon à entretenir le reflux du benzène. L'agitation du milieu est encore maintenue 15 heures à 80° C.

L'hydrolyse et l'extraction sont effectuées de la manière habituelle.

E_{14} 118°5-120° Litt (6) E_7 = 105-106° C

- Synthèse de l'oxo-2 cyclopentyl propionate d'éthyle 10b.

$E_{1,3}$ 106° C Rdt 80 %

$F_{24\ DNPH}$ 90° C (recristallisation dans l'éthanol).

Analyse $C_{16}H_{20}N_4O_6$

Calc. %	C	52,74	N	15,38	H 5,53
Tr.		52,45		15,52	5,7

II - Synthèse de lactones apparentées aux acides hydroxy-2 alcoyl-2 cyclohexane-1 acétique.

A) Lactone de l'acide hydroxy-2 cyclohexane-1 acétique 2g (R"=H).

L'action du borohydrure de potassium dans l'alcool absolu sur le γ céto-ester 1g, conduit à un mélange de lactone cis 2g (R"=H) et d'hydroxy-ester trans 13a (R"=H). Les proportions relatives de ces deux adduits varient avec le temps de réaction. Ainsi pour 100 % d'excès de BH_4H, 20 h d'agitation du milieu de réaction à 20° C, les proportions relatives en 2g et 13a sont dans le rapport 70/30. Un temps de réaction de 40 h amène ce rapport à 90/10.

Le rendement en produits d'addition est quantitatif. La saponification, par une quantité de potasse calculée avec 50 % d'excès, conduit après acidification à un mélange de lactone cis 2g et d'hydroxyacide trans 15a (R"=H). La distillation de ce mélange sur A.P.T.S. conduit à la lactone cis 2g authentique.

$E_{0,08}$ 68° C Litt (7) Litt (8)

$n_D^{24,8}$ 1,4770 E_{10-11} 128°-128°5 $E_{3,5}$ 105°-108°

RMN (solution à 20 % dans CCl_4)

$\delta_{(R"=H)}$ = 4,5 ppm (multiplet)

B) Lactone des acides alcoyl-2 hydroxy-2 cyclohexane-1 acétique 2g (R"≠H) - Essai g -

Mode opératoire général.

On ajoute deux volumes de la solution éthérée magnésienne, sensiblement molaire, sur un volume de la solution benzénique à 2 moles/litre du γ cétoester 1g. L'agitation est maintenue 1 h 30, la température du milieu de réaction étant contrôlée constamment à 0° C ± 0,5° C. L'hydrolyse est effectuée à froid par l'acide sulfurique à 10 %. L'extraction de l'hydrolysat à l'éther est suivie d'un lavage au sulfite de sodium, puis au bicarbonate de la phase organique. Les eaux basiques sont conservées et traitées de façon à contrôler l'absence d'acides éthyléniques tels 14

Sur la phase organique neutre, concentrée sous vide à froid est effectuée par CPV (SE 30 20 % chr W) le bilan de la réaction. La détermination des proportions relatives de lactone 2g du γ cétoester 1g et de l'hydroxyester 13 établies par CPV, est comparée à celle issue du traitement chimique suivant. On saponifie par la potasse aqueuse concentrée (calculée avec 50 % d'excès) la phase organique neutre. La réaction est exothermique et rapide (30 mn). Après extraction à l'éther d'éventuels insaponifiables (γ cétols), l'acidification est effectuée à froid. Après saturation préalable de la phase aqueuse en chlorure de sodium, on extrait à l'éther la lactone cis 2g, l'hydroxyacide 15 et le γ cétoacide 16. Par traitement au bicarbonate de sodium jusqu'à pH = 8-9 de la phase éthérée d'extraction, on sépare à ce stade la lactone cis 2g des acides 15 et 16. Ces derniers sont régénérés à froid, par l'acide sulfurique à 10 %. Ils sont aisément séparés par recristallisation fractionnée dans le chloroforme dans lequel le γ cétoacide 16 est de beaucoup plus soluble. Un contrôle de pureté du mélange de ces acides a été fait par chromatographie sur plaque (gel de silice). Leur séparation a été obtenue à l'aide de l'éluant héxane (4 parts), acétate d'éthyle (1 part).

Dans ces conditions opératoires, les résultats obtenus pour la série des lactones 2g, sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Lactone cis 2g	E ou F	n_D	R^t %	γ cétoester 1g récupéré	Analyse élémentaire
★ R''=CH_3	$E_{0,7}$ 90°	n_D^{17} 1,4832	85 %	5 %	$C_9H_{14}O_2$ Calc. % C 70,12 H 9,18 Tr. 70,21 9,24
R''=C_2H_5	$E_{0,7}$ 99°	n_D^{18} 1,4802	80 %	6 %	$C_{10}H_{16}O_2$ Calc. % C 71,42 H 9,52 Tr. 71,52 9,81
R''=C_3H_7	$E_{0,4}$ 96°	n_D^{19} 1,4776	80 %	11 %	$C_{11}H_{18}O_2$ Calc. % C 72,48 H 9,35 Tr. 71,99 9,54
R''=isoC_3H_7	$E_{0,7}$ 80°	n_D^{13} 1,4772	30 %	23 %	$C_{11}H_{18}O_2$ Calc. % C 72,48 H 9,95 Tr. 72,83 9,43
R''=C_4H_9	$E_{0,7}$ 116°	n_D^{20} 1,4784	64 %	indéterminé	$C_{12}H_{20}O_2$ Calc. % C 73,42 H 10,27 Tr. 73,15 9,86
R''=isoC_3H_9	$E_{0,1}$ 94-95°	n_D^{18} 1,4768	32 %	indéterminé	$C_{12}H_{20}O_2$ Calc. % C 73,42 H 10,27 Tr. 72,99 10,06
★★ R''=C_6H_5	$E_{0,8}$ 134° F 59°	n_D^{15} 1,5432	65 %	24 %	$C_{14}H_{16}O_2$ Calc. % C 77,74 H 7,45 Tr. 77,46 7,31

★ Litt (9) E_{13} 136-137° n_D^{19} 1,4764 ★★ Litt (10) F 60° Rt % 29 %

III - Synthèse de lactones apparentées aux acides hydroxy-2 alcoyl-2 cyclohexane-1 propionique - Essai h -

La condensation de 200 cm^3 d'une solution d'iodure de méthyl magnésium (préparée à partir de 5,83 g de Mg et 34 g d'iodure de méthyle), dans les conditions du mode opératoire décrit pour le γ cétoester 1g, sur 39,6 g (0,2 M) de l'oxo-2 cyclohexyl-1 propionate d'éthyle 1h, a abouti à 33 g d'une phase organique neutre. L'énolisation du carbonyle cétonique par le réactif de Grignard est négligeable puisqu'un contrôle par gazométrie montre que le volume gazeux dégagé est de 350 cm^3 (<8 %). En outre, le pourcentage du δ cétoester 1h n'ayant pas réagi, a été apprécié à l'aide du diphénylméthane pris comme étalon interne. Le traitement chimique décrit pour les butyrolactones 2g a permis d'obtenir pur le mélange des lactones 2h et 3h épimères avec un rendement de l'ordre de 80 %.

$E_{0,7}$ 113° n_D^{23} 1,4920 Litt (11) $E_{0,2}$ 110°

Analyse $C_{10}H_{16}O_2$

Calc. %	C	71,39	H	9,55
Tr.		71,23		9,55

IV - Synthèse de la lactone apparentée à l'acide alcoyl-2 hydroxy-2 cyclopentane 1 acétique 11.

L'action de l'iodure de méthyl-magnésium (dans les conditions décrites pour les γ cétoesters 1g) sur 0,5 mole du γ cétoester 10a a abouti à 91 g d'une phase neutre contenant 35 % de l'oxo-2 cyclopentyl-1 acétate d'éthyle 10a de départ. Nous nous sommes attachés jusqu'à maintenant, à isoler la butyrolactone 11 non décrite. Nous y sommes parvenus par le traitement chimique décrit pour le γ cétoester 1g. Il nous a ainsi été possible de mettre en évidence 11 g d'insaponifiable (γ cétols) correspondant à une condensation du réactif de Grignard sur le carbonyle de la fonction ester. Les saponifiables représentent 70 g d'un mélange du γ cétoacide 18 et d'hydroxyacides (non isolés). Ce mélange brut repris par 30 cm^3 d'acide chlorhydrique (5 M) pendant 15 heures à température ambiante conduit, après extraction à l'éther, à 52 g d'un mélange du γ cétoacide 18 et de la lactone 11. Sa distillation permet d'obtenir 22 g de lactone pure 11.

E_{14} 112° et E_1 80° n_D^{20} 1,4666 Rt % = 31

Analyse $C_8H_{12}O_2$

Calc. %	C	68,54	H	8,63
Tr.		68,47		8,62

V - Synthèse de lactones apparentées à l'acide méthyl-2 hydroxy-2 cyclopentane-1 propionique 12.

Dans les conditions du γ cétoester 1g, l'addition de l'iodure de méthylmagnésium sur 0,2 M du δ cétoester 10b (36,8 g) aboutit à 33,5 g d'une phase organique neutre. La chromatographie gazeuse (colonne SE 30 20 %, chr W) permet d'évaluer à 60 % du bilan réactionnel, la quantité de l'oxo-2 cyclopentyl-1 propionate d'éthyle 10b, qui n'a pas réagi. Après un essai de distillation, où l'on observe un début de déshydratation, on décide de saponifier par une quantité de potasse calculée avec 50% d'excès. L'agitation est maintenue 1 h 30 à température ambiante. Une extraction à l'éther permet à ce stade de contrôler l'absence d'insaponifiables. Après l'acidification de la phase aqueuse, on extrait 22 g d'un mélange d'acides que l'on soumet à une solution chlorhydrique (5N), pendant 24 heures à température ambiante.

De la phase éthérée d'extraction amenée à pH = 9 au bicarbonate de sodium, on distille 4,9 g (Rt pratique = 15 %) de la spirobutyrolactone 12b', isomère de la valérolactone 12b attendue.

$E_{0,08}$ 91-92°5 n_D^{26} 1,4714 IR $\nu_{c=o}$ 1765 cm^{-1}

RMN δ_{CH_3} moyen 0,93 ppm (2 doublets se superposant partiellement)

$\delta_{H_{AA'BB'}}$ 2,27 ppm (multiplet de 12 raies)

Analyse $C_9H_{14}O_2$

Calc. %	C	70,10	H	9,15
Tr.		69,67		8,95

- Lactone de l'acide méthyle-2 hydroxy-2 cyclopentane-1 propionique 12b.

Action de l'iodure de méthyle magnésium sur le δ cétoacide 19.

On ajoute goutte à goutte et à 0° C, 100 cm^3 de la solution magnésienne (1M) sur 7,5 g (0,048 M) du δ cétoacide 19 dissout dans 50 cm^3 de benzène.

L'hydrolyse du milieu de réaction est effectuée par l'acide sulfurique à 10 %, 1 h 45 après le début de l'addition du magnésien. L'hydrolysat est salé au chlorure de sodium, après quoi, on extrait à l'éther. La phase organique résultante, est lavée au sulfite de soude, séchée puis concentrée, elle se réduit à 7 g d'un mélange d'acides, que l'on salifie à la potasse. On contrôle à ce stade par extraction à l'éther qu'il n'y a pas eu d'addition du magnésien sur le sel magnésien du cétoacide 19.

On réacidifie et obtient 6 g d'une phase organique que l'on distille en deux fractions.

$E_{0,08}$ 104-105° 3,2 g Rt %= 43

$E_{0,08}$ 140° 2 g Litt (12) $E_{0,6}$ 143-144°

La deuxième fraction est le cétoacide 19 qui n'a pas réagi. Le spectre IR de la 1ère fraction montre 3 bandes $\nu_{C=O}$ à 1700 cm^{-1}, 1725 cm^{-1} et 1761 cm^{-1} relatives respectivement à l'acide éthylénique 27, la valérolactone 12b et la spirobutyrolactone 12b'.

Par lavage au bicarbonate de sodium, on sépare aisément l'acide 27 (2,4 g) des deux lactones (0,55 g).

Acide éthylénique 27 (R" = CH_3)

$E_{0,08}$ 104°

RMN δ_{CH_3} 2,34 ppm

L'absence de proton vinylique est donc en faveur de la structure proposée. Les 2 lactones isomères 12b et 12b' sont séparées par cpv (colonne SE 30 20 % chr W, 138°).

- Lactone de l'acide hydroxy-2 cyclopentanone-1 propionique 12a.

On verse d'un seul coup 18,4 g (0,1 M) du δ cétoester 10b, sur la solution alcoolique du borohydrure de potassium (2,7 g) amenée à 0° C. L'agitation est maintenue 4 heures en laissant la température revenir ambiante. L'alcool est éliminé sous vide. L'hydrolyse est effectuée par une solution chlorhydrique 2,5 N. L'extraction à l'éther, est faite après saturation de l'hydrolysat par NaCl. Séchée et concentrée sous vide, la phase

organique éthérée aboutit à 14,5 g ; d'un mélange de l'alcool ester 25a et de la valérolactone 12a. Les proportions relatives déterminées par CPV (colonne SE 30 20 % chr W) sont de 60 % en alcool ester 25a et 40 % en valérolactone 12a. On ne récupère par de δ cétoester de départ.

Un traitement potassique conduit après acidification à l'hydroxy-acide 26 (6,3 g) ; de cet acide chauffé sous vide, distille 3,3 g de la valérolactone 12a.

$E_{0,01}$ 82,5°-85° Litt (12)

n_D^{25} 1,4910 $E_{2,5}$ 122°

$\nu_{c=o}$ 1730 cm^{-1} n_D^{24} 1,4820

RMN (solution à 20 % dans CCl_4)

δ_H 4,65 ppm (multiplet)

δ_H 4,0 ppm (multiplet)

La somme des 2 multiplets vaut un proton. Il s'agit du mélange des 2 diastéréoisomères.

Isomérisation de la valérolactone 12a.

Un échantillon de la valérolactone 12a traitée par une solution chlorhydrique à 18 %, pendant 24 heures à température ambiante, est quantitativement isomérisée en spirobutyrolactone 12a'. De même, l'action du mélange H_3PO_4 (19,6 g), P_2O_5 (7,1 g) sur 15,8 g de l'hydroxyacide 26 a abouti après 6 heures d'agitation, à température ambiante, à 8,5 g de lactone 12a'.

$E_{0,9}$ = 86-87° IR $\nu_{c=o}$ 1765 cm^{-1}

$n_D^{30,5}$ 1,4703

RMN δ_H 2,32 ppm (multiplet de 12 raies)

Analyse $C_8H_{12}O_2$

Calc. %	C	68,54	H	8,63
Tr.		68,49		8,47

VI - Synthèse de lactones trans 3g apparentées aux acides alcoyl-2 hydroxy-2 cyclohexane-1 acétiques.

ALCOYL-1 EPOXY-1,2 CYCLOHEXANE 20.

Préparés selon le mode opératoire décrit dans la littérature (13) par action de l'acide paranitro perbenzoïque sur les alcoyl-1 cyclohexènes correspondants, les époxydes 20 ont été obtenus avec un rendement de l'ordre de 70 % à 80 %.

Alcoyl-1 époxy-1,2 cyclohexane	20b	20c	20d
E	E_{760} 137-139	E_{13} 47,5°-48°	E_{13} 63°-64°
n_D	n_D^{20} 1,4430	n_D^{18} 1,4453	n_D^{18} 1,4518
Littérature	E_{760} 137° (14) n_D^{20} 1,4430	E_{760} 165° (15) n_D^{25} 1,4520	

CARBETHOXYLACTONES TRANS 21.

Le mode opératoire, pour la synthèse de ces composés, a été emprunté à Newman (7) et Coffey (16). Toutefois, nous avons remarqué, qu'il importait, au stade de l'extraction à l'éther suivant l'hydrolyse, de traiter la phase organique au bicarbonate de sodium saturé afin de séparer l'acide ester éthylénique 22 de la carbéthoxylactone trans 21. Dans ces conditions, nous avons pu obtenir les trois carbéthoxylactones trans 21a, 21b et 21c, non décrites dans la littérature.

21	E	n_D	Analyse élémentaire
21b $R''=CH_3$	E_3 145°	n_D^{18} 1,4752	$C_{12}H_{18}O_4$ Calc. % C 63,71 H 7,9 Tr. 63,78 8,24
21c $R''=C_2H_5$	$E_{0,5}$ 130°	n_D^{22} 1,4728	$C_{13}H_{20}O_4$ Calc. % C 64,96 H 8,39 Tr. 65,01 8,42
21d $R''=C_3H_7$	$E_{0,08}$ 140°	n_D^{22} 1,4746	$C_{14}H_{22}O_4$ Calc. % C 66,11 H 8,71 Tr. 66,19 8,90

IR entre lames NaCl $\nu_{C=O}$ 1735 cm^{-1}, 1775 cm^{-1}

RMN dans CCl_4

δ_{O-CH_2} 4,2 ppm (quadruplet)

δ_{H_A} 3,35 ppm (doublet J_{AB} = 13,5 cps

ACIDE ALCOYL-2 HYDROXY-2 CYCLOHEXANE-1 MALONIQUE 23.

Les carbéthoxylactones 21 sont saponifiées par une quantité de potasse aqueuse calculée avec 50 % d'excès. La température amenée à 80° C, on agite encore 2 heures. L'hydrolyse par l'acide sulfurique à 10 % est effectuée à 0° C. L'extraction des acides 23 à l'éther, est facilitée après saturation préalable de la phase aqueuse en chlorure de sodium.

Le rendement est quantitatif.

23	F	Solvant de recristallisation	Analyse élémentaire
23a R''=H	128,5°	Ether/CCl_4	$C_9H_{14}O_5$ Calc. % C 53,46 H 6,98 Tr. 53,18 7,24
23b R''=CH_3	159°	Acétone/$CHCl_3$	$C_{10}H_{16}O_5$ Calc. % C 55,55 H 7,47 Tr. 55,28 7,28

LACTONES DES ACIDES ALCOYL-2 HYDROXY-2 CYCLOHEXANE-1 MALONIQUE 24.

L'hydroxyacide malonique 23 est dissout dans l'eau chaude, la température ne dépassant pas 70° C. Par refroidissement apparaissent les cristaux de lactone acide 24.

24	F	Solvant de recristallisation	Analyse élémentaire ou littérature
24a R''=H	120°	eau	Litt (7) F = 114,5°-117,2°
24c R''=C_2H_5	156°	Ether/cyclohexane	$C_{11}H_{16}O_4$ Calc. % C 62,25 H 7,60 Tr. 62,63 7,97

IR (Nujol) $\nu_{c=o}$ 1700-1760 cm^{-1}

RMN δ_{H_A} 3,42 ppm (doublet) J_{AB} = 13 cps

$\delta_{H_{angulaire}}$ 3,35 ppm (multiplet)

LACTONES TRANS DES ACIDES ALCOYL-2 HYDROXY-2 CYCLOHEXANE-1 ACETIQUE.

La décarboxylation des lactone-acides 24 s'obtient aisément par chauffage sous vide. On voit finalement distiller la lactone trans 3g. Le rendement est sensiblement quantitatif.

Lactone trans 3g	E	n_D	Rt/époxyde	Analyse élémentaire ou littérature
R"=CH_3	$E_{0,1}$ 75°	n_D^{16} 1,4834	28,5 %	$C_9H_{14}O_2$ Calc. % C 70,12 H 9,18 Tr. 69,87 9,24
R"=C_2H_5	$E_{0,2}$ 83°	n_D^{20} 1,4820	38 %	$C_{10}H_{16}O_2$ Calc. % C 71,42 H 9,52 Tr. 71,78 9,77
R"=C_3H_7	$E_{0,5}$ 95°	n_D^{19} 1,4776	33 %	$C_{11}H_{18}O_2$ Calc. % C 72,48 H 9,95 Tr. 71,96 10,44
R"=H	$E_{0,1}$ 69,5° E_{13} 131,5°	n_D^{20} 1,4774	33 %	$C_8H_{12}O_2$ Litt (7) $E_{0,3}$ 87°-88°

RMN Lactones trans (R"=CH_3) δ_{CH_3} 1,24 ppm (singulet)

Solution à 20 % CCl_4 (R"=H) δ_H 3,77 ppm (multiplet)

IR $\nu_{c=o}$ 1780 cm^{-1} (lactone pure)

ACIDES ALCOYL-2 HYDROXY-2 CYCLOHEXANE-1 ACETIQUE TRANS 15.

La saponification des lactones trans 3g est effectuée par la potasse aqueuse concentrée, dont la quantité est calculée avec 50 % d'excès. Dans ces conditions, la réaction est exothermique et spontanée. L'acidification qui

suit est faite à 0° C par l'H_2SO_4 à 10 %. L'hydroxyacide 15 est extrait à l'éther, il cristallise dans ce solvant en solution concentrée. Une recristallisation a toutefois été effectuée dans le mélange cyclohexane/acétone.

Hydroxyacides trans 15	F	Analyse élémentaire ou littérature
15a (R"=H)	104°	$C_8H_{14}O_3$ Calc. % C 60,73 H 8,92 (7) Tr. 60,75 8,72
15b (R"=CH_3)	129,5°	$C_9H_{16}O_3$ Calc. % C 62,74 H 9,37 Tr. 62,54 9,41
15c (R"=C_2H_5)	103°	$C_{10}H_{18}O_3$ Calc. % C 64,67 H 9,77 Tr. 64,59 9,86

RMN de l'hydroxyacide 15b (R"=CH_3)
(solution à 20 % dans $CDCl_3$)
δ_{CH_3} 1,12 ppm (singulet)

ISOMERISATION DES LACTONES TRANS 3g (R"=CH_3)

Le mode opératoire a été emprunté à la littérature (8).

0,2 g de lactone trans 3g sont dissous dans 5 cm^3 d'acide acétique cristallisable et 3 cm^3 d'acide sulfurique à 50 %.

L'agitation est maintenue 24 heures à 110°, on extrait par 2 fois à l'aide de 10 cm^3 de benzène.

La solution benzénique est lavée par une solution de HCO_3Na saturée, puis à l'eau. Séchée, concentrée, on distille 180 mg de lactone cis 2g.

RMN (solution à 20 % dans CCl_4)

δ_{-CH_3} 1,36 ppm

SYNTHESE DU METHYL-2 [illegible]-2 CYCLOHEXYL-1 ACETATE DE METHYLE TRANS 13b (R"=CH_3).

On soumet 5 g de nitrosométhylurée à 12 cm^3 d'une solution de potasse à 50 %, recouverte de 40 cm^3 d'éther. L'ensemble est agité et chauffé avec précautions de façon à distiller la solution éthérée du diazométhane. Cette

dernière est collectée dans un ballon contenant 2 g d'hydroxyacide trans authentique 15b ($R''=CH_3$) dissout dans l'éther. La distillation est poursuivie de façon à obtenir une teinte jaune persistante de la solution d'hydroxyacide. On sèche sur SO_4Na_2, le collecteur ouvert. Le lendemain la solution éthérée de l'hydroxyester trans 13b ($R''=CH_3$) est retrouvée incolore. Elle est alors concentrée sous vide à froid et se réduit finalement à 2,1 g de l'hydroxy-2 méthyl-2 cyclohexyl -1 acétate de méthyle trans 13b.

RMN (solution à 20 % dans CCl_4)

δ_{-CH_3} 1,03 ppm (singulet)

δ_{-O-CH_3} 3,62 ppm (singulet)

L'hydroxyester issu de l'action de l'iodure de méthyl-magnésium sur l'oxo-2 cyclohexyl acétate de méthyle 1g ($R'''=CH_3$) a été identifié par CPV à l'échantillon authentique décrit ci-dessus. De plus, l'action de l'iodure de méthyl magnésium sur cet échantillon authentique, dans les conditions du γ cétoester 1g, s'est bornée à sa récupération quantitative.

VII - Synthèse de dialcoyl 1-2 cyclohexanols 2 et 3.

Mode opératoire général

Deux volumes d'une solution éthérée sensiblement molaire du réactif de Grignard sont ajoutés à un volume de la solution benzénique de l'alcoyl-2 cyclohexanone prise en quantité stœchiométrique. L'agitation et la température 0° C ± 0°5 du milieu réactionnel sont maintenues durant le temps total de réaction (1 h 30 mn).

L'hydrolyse est effectuée à froid par une solution glacée d'acide sulfurique à 10 %. La phase organique est extraite à l'éther et lavée successivement au sulfite de sodium dilué (pour éliminer l'iode) au bicarbonate de sodium, enfin à l'eau.

L'analyse des produits de la réaction est effectuée par chromatographie en phase vapeur, sur la phase organique neutre concentrée sous vide à froid. Les alcools diastéréoisomères ($R'=$alcoyle) sont ensuite purifiés par distillation ou par chromatographie préparative. Leur pureté est contrôlée par les méthodes physicochimiques (analyse élémentaire, spectre de masse, RMN, IR et CPV analytique).

Essai b - Alcools 2 et 3 R = H, R' = $-CH_3$, R'' = $-CH_3$

A partir de 0,18 M (4,37 g de magnésium, 20,8 g d'iodure de méthyle) et de 16,8 g (0,15 M de méthyl-2 cyclohexanone préparée selon Stork (1a)), on obtient 19 g d'un mélange brut contenant les 2 alcools épimères dont les proportions déterminées par CPV sont précisées dans le tableau V, page 64).

On distille 18 g du mélange des 2 alcools (R^t 95 %)

E_{15} 66-66,5°

n_D^{24} 1,4600

Analyse $C_8H_{16}O$	Calc. %	C	75,02	H	12,58
	Tr.		74,83		12,59

Les alcools épimères ont été séparés par CPV préparative (colonne QF_1 10 % chr W). Leur configuration déduite de l'ordre d'élution en CPV, a été confirmée par effet de solvant en RMN (voir tableau VII, chapitre I).

Lorsque la condensation magnésienne est conduite dans l'éther comme unique solvant, les résultats ne sont pas modifiés.

Essai i - Alcools 2 et 3 R = H, R' = CH_3, R'' = C_2H_5

1°) A partir de l'iodure d'éthyle magnésium.

Le magnésien préparé à partir de 2,92 g de Mg et 18,7 g d'iodure d'éthyle est condensé sur 11,2 g de méthyl-2 cyclohexanone 1b.

On obtient 12,8 g d'un mélange brut que l'on analyse par CPV (voir tableau V, page 64).

Essai j

2°) A partir du bromure d'éthyle magnésium.

La même synthèse effectuée à partir du magnésien de bromure d'éthyle (2,52 g de Mg, 13,2 g de BrC_2H_5) condensé sur 10,5 g de méthyl-2 cyclohexanone conduit à 13 g d'un mélange brut. La composition de ce dernier analysé par CPV est précisée dans le tableau V, page 64).

Du mélange brut distillent 9,8 g des 2 alcools épimères (R^t=80%).

E_{15} 75-77° $n_D^{28,5}$ 1,4620

Analyse $C_9H_{18}O$	Calc. %	C	75,99	H	12,76
	Tr.		75,76		12,72

Essai k - Alcools 2 et 3 R = H, R' = CH_3, R'' = nC_3H_7

14,4 g d'un mélange brut des 2 alcools épimères sont obtenus par condensation du magnésien du bromure de propyle (préparé à partir de 2,92 g de Mg et 15 g de BrC_3H_7) sur 11,2 g de méthyl-2 cyclohexanone 1b.

La composition du mélange brut, obtenue par CPV est consignée dans le tableau V, page 64).

On distille 11,7 g du mélange de 2 alcools épimères (R^t = 76 %).

E_{15} 86,5°-87° $n_D^{28,5}$ 1,4622

Analyse $C_{10}H_{20}O$	Calc. %	C	76,87	H	12,90
	Tr.		76,53		12,81

Essai l - Alcools 2 et 3 R = H, R' = CH_3, R'' = C_6H_5

La condensation de 0,1 mole du magnésien de bromure de phényle sur 11,2 g (0,1 M) de méthyl-2 cyclohexanone 1b conduit à une phase organique neutre que l'on analyse par CPV (voir tableau V, page 64).

Les 2 alcools épimères sont isolés et purifiés par chromatographie préparative.

$n_D^{21,5}$ 1,5368

Analyse $C_{13}H_{18}O$	Calc. %	C	82,06	H	9,54
	Tr.		82,03		9,70

Spectre de masse à 70 eV

m/e 190 - 172 - 147 - 91 - 77 - 55 - 43

Essai m - Alcools 2 et 3 R = H, R' = CH_3, R'' = $isoC_3H_7$

Du magnésien préparé à partir de 2,94 g de magnésium, 14,8 g de bromure d'isopropyle et condensé sur 11,2 g de méthyl-2 cyclohexanone 1b, on obtient un mélange contenant deux couples d'alcools épimères 2 et 3.

Ces alcools ont été séparés et purifiés par chromatographie préparative (voir le tableau V, page 64).

Alcools de réduction R = H, R' = CH_3, R'' = H

Ils représentent 42 % du bilan réactionnel. Les proportions relatives des 2 alcools diastéréoisomères sont dans le rapport (Att.Eq./Att.Ax.=47/53), le rapport des temps de rétention est de 1,11 (colonne QF_1 10 % chr Q, four à 58°).

n_D^{25} 1,4605 Litt (17)

Spectre de masse 70 eV

m/e 114 - 96 - 57 - 43

Alcools épimères d'addition

$n_D^{22,5}$ 1,4672

Analyse $C_{10}H_{20}O$ Calc. % C 76,86 H 12,90

77,23 12,93

Spectre de masse à 70 eV

m/e 156 - 138 - 113 - 55 - 43

Essai d - Alcools 2 et 3 : R = H, R' = $-C_2H_5$, R'' = $-CH_3$

La condensation de la solution éthérée magnésienne (préparée à partir de 2,92 g de Mg et 17 g d'ICH_3) sur 12,6 g d'éthyl-2 cyclohexanone, conduit après élimination des solvants sous vide à 13,4 g d'un mélange brut.

Les proportions relatives des 2 alcools épimères 2 et 3 et de la cétone récupérée sont consignées dans le tableau de la page 64.

Les alcools épimères sont purifiés par distillation (R # 60 %).

E_{37} 100° n_D^{24} 1,4654

Analyse $C_9H_{18}O$ Calc. % C 76,00 H 12,76

Tr. 75,80 12,78

Essai e - Alcools 2 et 3 R = H, R' = C_5H_{11}, R'' = $-CH_3$

Le magnésien est préparé à partir de 0,3 g de Mg et 1,7 g d'iodure de méthyle, il est condensé sur 1,68 g (10^{-2} M) de la pentyl-2 cyclohexanone

Les proportions relatives des produits de la réactions sont précisées dans le tableau de la page 64.

Nous récupérons pour cet essai 35 % de la cétone de départ. Par distillation une fraction telle que :

$E_{0,1}$ 78° n_D 1,4676

donne une analyse élémentaire correcte pour le mélange des 2 alcools épimères.

Analyse $C_{12}H_{24}O$ Calc. % C 78,20 H 13,13

Tr. 78,13 13,12

Synthèse de dialcoyl 1-2 terbutyl-4 cyclohexanols.

Essai a - Alcools 2 et 3 R = t-Bu, R' = H, R'' = CH_3

On ajoute sensiblement 0,1 M du magnésien d'iodure de méthyle (préparé à partir de 2,92 g de magnésien et 17 g d'iodure de méthyle) sur 15,4 g (0,1 mole) de terbutyl-4 cyclohexanone. L'analyse des produits de la réaction est effectuée par chromatographie en phase vapeur sur la phase organique brute (voir tableau page 64). La séparation et la purification des alcools épimères a été obtenue par CPV préparative où spontanément une cristallisation s'amorce dans les collecteurs.

Epimère 2 (OH axial)	F=72°	Litt (18 et 19)	F=71°
Epimère 3 (OH équatorial)	F=99°	Litt (18 et 19)	F=99°

RMN voir le tableau n° VII, chapitre I.

Essai c - Alcools 2 et 3 R = t-Bu, R' = CH_3, R'' = CH_3

5 cm^3 de la solution éthérée magnésienne sensiblement 0,5 molaire sont ajoutés à 420 mg de l'épimère cis 1 de la méthyl-2 terbutyl-4 cyclohexanone.

L'authenticité de l'épimère enrichi, appréciée par CPV, atteint 98%.

Le même essai a été effectué en inversant l'ordre des réactifs et nous n'avons observé aucune différence significative quant au déroulement stérique de la réaction.

L'analyse des produits de la réaction et leurs proportions relatives sont rassemblées dans le tableau de la page 64.

Les deux alcools épimères ont été séparés et purifiés par chromatographie préparative.

Alcool 2

C'est un liquide $n_D^{26,5}$ 1,4613

Analyse $C_{12}H_{24}O$	Calc. %	C	78,19	H	13,12
	Tr.		78,33		13,02

RMN (voir le tableau n° VII, chapitre I).

Alcool 3

Solide F = 72,5°

Analyse $C_{12}H_{24}O$	Calc. %	C	78,19	H	13,12
			77,87		12,99

RMN (voir le tableau n° VII, chapitre I).

Spectre de masse 70 eV.

m/e 184 puis 169 - 151 - 127 - 109 - 94 - 71 - 57 - 43

Essai f - Alcools 5 et 6. R = tBu, R' = CH_3, R'' = CH_3

20 cm^3 de la solution éthérée magnésienne sensiblement (0,1 M) sont ajoutés à 200 mg de la cyclohexanone 4. L'authenticité de l'échantillon appréciée par CPV était au moins égal à 85 %.

L'analyse des produits de la réaction et leurs proportions relatives sont consignées dans le tableau page 64. Les alcools épimères ont été séparés et purifiés par chromatographie préparative.

Alcool 5

C'est un liquide tout comme son diastéréoisomère 2. Ne disposant que d'une petite quantité de cet alcool, nous nous sommes limités à une étude de RMN (voir tableau n° VII, chapitre I) pour confirmer la configuration de l'hydroxyle axial.

Alcool 6

C'est un solide tout comme son diastéréoisomère 3.

F = 67,5°

Un point de fusion du mélange de ces alcools épimères 3 et 6 a permis de constater une nette dépression (F $\leq$ 50°).

RMN (voir le tableau n° VII, chapitre I).

Analyse $C_{12}H_{24}O$

Calc. %	C 78,19	H 13,12
Tr.	77,89	12,92

Spectre de masse 70 eV

m/e 184 - 169 - 151 - 127 - 109 - 71 - 57 - 43

Essai	R	R'_e ou R'_a	R''	Att. Eq^{le} Alc. 2 ou 5	Att. Ax^{le} Alc. 3 ou 6	Temps de Rét. $\frac{\tau 3}{\tau 2}$ ou $\frac{\tau 6}{\tau 5}$	Cétone 1 ou 4 récupérée	Colonne QF_1 10 % Temps. Four
a	t-Bu	$R'_e=R'_a=H$	CH_3	46	54	$\frac{\tau 3}{\tau 2}+\frac{\tau 6}{\tau 5}$ = 1,27	1 %	148°
b	H	$R'_e=CH_3$	CH_3	84	16	$\frac{\tau 3}{\tau 2}$ = 1,20	1 à 2 %	116°
c	t-Bu	$R'_e=CH_3$	CH_3	83	17	" = 1,3	2 à 5 %	121°
d	H	$R'_e=C_2H_5$	CH_3	84	16	" = 1,12	14 %	116°
e	H	$R'_e=C_5H_{11}$	CH_3	84	16	" = 1,08	35 %	147°
f	t-Bu	$R'_a=CH_3$	CH_3	20	80	$\frac{\tau 6}{\tau 5}$ = 1,11	2 à 5 %	108°
i	H	$R'_e=CH_3$	$-C_2H_5$	90	10	$\frac{\tau 3}{\tau 2}$ = 1,08	7 %	117°
j	H	$R'_e=CH_3$	$-C_2H_5$	95	5	" = 1,08	1 à 2 %	117°
k	H	$R'_e=CH_3$	nC_3H_7	94	6	" = 1,08	12 %	116°
l	H	$R'_e=CH_3$	C_6H_5	95	5	" = 1,58	3 à 4 %	142°
m	H	$R'_e=CH_3$	$isoC_3H_7$	98	2	" = 1,16	12 %	88°

Proportions relatives des attaques axiales et équatoriales sur les cyclohexanones 1 et 4.

Partie expérimentale - BIBLIOGRAPHIE

(1) a G. STORK, S. DOWD - J. Amer. Chem. Soc. - 1963, 85, 2178.
b G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J.S.Z. MUZKOVICZ, R. TERREL - J. Amer. Chem. Soc. - 1963, 85, 207.

(2) G. VAVON, V.M. MICHOVITCH - Bull. Soc. chim. Fr. - 1929, 45, 961.

(3) a F.A. KUEL, R.P. LINSTEAD, D.A. ORKIN - J. Chem. Soc. - 1950, p. 2213.
b F. RAMIREZ, J.W. SARGENT - J. Amer. Chem. Soc. - 1955, 77, 2213.
c H.E. BAUMGARTEN, P.L. CREGER, C.E. VILLARS - J. Amer. Chem. Soc. - 1958, 80, 6609.

(4) a F. LIONS - C.A. - 1938, 32, 5844.
b R. TERREL - Thèse de Doctorat - 1954 - Columbia University.

(5) a J.C. RICHER, G. PARRAUT - Can. J. Chem. - 1965, 43, 18.
b J.M. CONIA, P. BRIET - Bull. Soc. Chim. Fr. - 1966, p. 3881.
c B.J. HUFF, F.N. TULLER, D. CAINE - J. Org. Chem. - 1969, 34, 3070.
d S. KARADY, M. LENFANT, R.E. WOLFF - Bull. Soc. Chim. Fr. - 1965, p. 2472.
e F. JOHNSON, A. WHITEHEAD - Tetrahedron Letters - 1964, 50, 3825.
f M. CHEREST - Thèse de Doctorat d'Etat - 1970 - C.N.R.S. n° AO 3543.
g H.J. SHAEFFER, V.K. GAIN - J. Org. Chem. - 1964, 29, 2595.

(6) a E.D. BERGMANN - J. Amer. Chem. Soc. - 1957, 79, 3054.
b E.D. BERGMANN, R. IKAN - J. Amer. Chem. Soc. - 1956, 78, 1482.

(7) M.S. NEWMAN, C.A. VANDERWERF - J. Amer. Chem. Soc. - 1945, 67, 233.

(8) A. GLICK, W. HERZ - J. Org. Chem. - 1963, 28, 2970.

(9) J. Von BRAUN, W. MUNCH - Ann. - 1928, 465, p. 66.

(10) S.M. Mc ELVAIN, R.B. CLAMPITT - J. Amer. Chem. Soc. - 1958, 81, 5590.

(11) G. Di MAIO, M.T. PELLEGRINI; P.A. TARDELLA - Ric. Sci. - 1968, 38, 234.

(12) S. DEV, C. RAI - J. Ind. Chem. Soc. - 1957, 34, 266.

(13) W. VILKAS - Bull. Soc. Chim. Fr. - 1959, p. 1401.

(14) KOEZT, HOFFMAN - J. Prakt. für Chemie - 1925, 110, 101.

(15) M. MOUSSERON- Bull. Soc. Chim. Fr. - 1946, p. 629.

(16) N. COFFEY - Rec. Trav. Chim. Pays-Bas - 1923 - 48, 387.

(17) G. CHAUVIERE, Z. WELWART, E. EUGENE, J.C. RICHER - Can. J. of Chem. - 1969, 46, 3285.

(18) G.D. MEAKINS, R.K. PERCY, E.E. RICHARD, N.R. YOUNG - J. Chem. Soc. (C) - 1968, p. 1106.

(19) a H. HOUSE, W.L. RESPESS - J. Org. Chem. - 1965, 30, 301.

b W.J. HOULIHAN - J. Org. Chem. - 1962, 27, 3860.

c H. FAVRE, D. GRAVEL - Can. J. Of Chem; - 1961, 39, 1548.

d C.H. DEPUY, R.W. KINGS - J. Amer. Chem. Soc. - 1961, 83, 2743.

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre III

A) Acide polyphosphorique

L'acide polyphosphorique utilisé est préparé par addition d'anhydride phosphorique sur l'acide orthophosphorique à 85 % (d=1,70). La quantité d'anhydride versée est déterminée, de façon à ce que l'on n'observe plus d'exothermicité au sein du mélange. L'acide polyphosphorique ainsi obtenu est un liquide visqueux et limpide.

B) Acylation à partir de la butyrolactone 2g ($R''=CH_3$).

On verse dans un tricol 44 g (0,45 M) d'acide polyphosphorique et 18,8 g d'anhydride (0,132 M) que l'on agite énergiquement. On ajoute alors d'un coup 28,4 g de la butyrolactone 2g ($R''=CH_3$). Le milieu de réaction est amené à 77°-78°, l'agitation étant maintenue. Très vite, le milieu se colore en rouge intense, ce qui correspond d'ailleurs à son homogénéisation. Après un temps de réaction de 3 heures, l'hydrolyse est effectuée par une solution saturée et froide (300 cm^3) de chlorure de sodium. L'extraction est effectuée à l'éther (3 x 75 cm^3). La phase organique ainsi extraite est lavée au bicarbonate de sodium jusqu'à pH basique, puis à l'eau. Elle est séchée sur Na_2SO_4. Concentrée par distillation de l'éther, elle se réduit à 25 g d'un mélange brut que l'on analyse par chromatographie en phase vapeur (SE 30 20 % Chr W). Le bilan réactionnel établi par cette technique permet de constater la présence de 35 % de la butyrolactone 2g de départ. Un traitement potassique (0,2 M de KOH dans 50 cm^3 d'eau) du mélange brut pendant 30 mn à 35° C, permet de séparer aisément la lactone de 14 g des 2 cétones 7 et 8 que l'on extrait à l'éther. De l'acidification des eaux basiques se relarguent 10,8 g de la butyrolactone (38 %).

Les proportions relatives des 2 cétones 7a et 8b sont déterminées sur le mélange brut par CPV (SE 30 20 % Chr W, 134° C). Le rapport des temps de rétention est égal à 2,3 dans ces conditions, la bicyclo (3-3-0) octénone 8b étant éluée en tête, elle représente 45 % du mélange. La distillation fractionnée permet d'obtenir 3,5 g de bicyclo (3-3-0) octénone pure 8b (E_{13} 81°) et 3,5 g de la bicyclo (4-3-0) nonénone 7a (E_{13} 111°-112°). Une fraction intermédiaire (E_{13} 83-97°, de g) est un mélange des2 cétones. Le résidu de distillation représente 3,2 g.

Méthyl-8 bicyclo (3-3-0) octène-2 one-1 8b.

IR (film) $\nu_{c=o}$ 1700 cm^{-1}, $\nu_{c=c}$ 1585 cm^{-1}

UV (Ethanol) λ_{max} 225 mμ ε = 8750

RMN (solution à 20 % dans CCl_4)

δ_{H_A} 5,95 ppm (doublet)

δ_{H_B} 7,28 ppm (doublet) J_{AB} = 5,5 cps

δ_{CH_3} 1,32 ppm (singulet)

Analyse élémentaire $C_9H_{12}O$ n_D^{28} 1,4872

Calc. %	C	79,37	H	8,88
Tr.		79,42		8,82

2,4 DNPH (Ethanol) F 164°

Bicyclo (4-3-0) nonène-1 one-2 7a (R=H)

IR (film) $\nu_{c=o}$ 1700 cm^{-1}, $\nu_{c=c}$ 1615 cm^{-1}

UV (Ethanol) λ_{max} 230,5 mμ ε = 14 200 n_D^{29} 1,5183

RMN (solution à 20 % dans CCl_4)

δ_{H_A} 5,65 ppm (singulet)

2,4 DNPH (Ethanol) F 202° Litt (1) (2) (3)

La synthèse de ces deux cyclénones 7a et 8b a aussi été envisagée selon le protocole opératoire suivant.

Dans un tricol muni d'une courte colonne à distiller, on verse d'un coup 0,23 mole de la butyrolactone 2g ($R''=CH_3$) sur 31 g d'acide polyphosphorique et 12 g d'anhydride phosphorique. Le mélange est agité énergiquement et mis sous vide de 1 à 2 mm/Hg. Le milieu réactionnel est alors amené à une température telle que la lactone 2g mise en réaction ne distille pas, ce qui correspond pour cet essai à une température voisine de 120° C. On collecte dans ces conditions 15 g d'un mélange brut, dont la composition

déterminée par chromatographie en phase vapeur (SE 30 20 % Chr W, 135°), est précisée dans le tableau ci-dessous.

Bicyclo 4-3-0 nonénone 7a	Bicyclo (3-3-0) octénone 8b Bicyclo (3-2-1) octénone 9a	Indane	Lactone 2g récupérée
9 %	38 %	42 %	* 3 %

* Le complément à 100 % est constitué de composés non identifiés.

C'est de cet essai qu'il nous a été possible de mettre en évidence la bicyclo (3-2-1) octénone 9a. Elle a été séparée de la bicyclo (3-3-0) octénone 8b par chromatographie préparative sur colonne SE 30 30 % chr P, de 6 mètres de long, le four étant à 145° C. Ce composé représentait, pour cet essai, 3 % du bilan réactionnel. Sa pureté a été contrôlée à 90 %.

IR (film) $\nu_{c=o}$ 1745 cm^{-1}

RMN (CCl_4) δ_{H_A,H_B} 5,72 ppm (massif étroit)

Acylation à partir de la butyrolactone 2g ($R''=C_2H_5$)

L'action de l'acide polyphosphorique (22 g) et de l'anhydride phosphorique (9 g) sur la butyrolactone 2g ($R''=C_2H_5$), (0,19 M, 32 g) n'a été envisagée que dans les conditions d'aromatisation. On collecte dans ces conditions 20 g d'un mélange brut dont la composition est précisée dans le tableau ci-dessous.

CPV SE 30 % chr P, 178° C

(4-3-0) nonénone 7b	(3-3-0) octénone 8c	Méthyl-1 indane	Lactone récupérée
20 %	19 %	36 %	25 %

Méthyl-1 bicyclo (4-3-0) nonène-1 one-2 7b.

IR (film) $\nu_{c=c}$ 1700 cm^{-1} $\nu_{c=c}$ 1650 cm^{-1} n_D^{23} 1,5190 Litt (4,5)

UV (éthanol) λ_{max} 233,5 mμ ε = 11 100

RMN (CCl_4) δ_{-CH_3} 1,6 ppm (m)

2-4 DNPH (éthanol) F = 182° C

Acylation à partir de la butyrolactone 2g ($R''=C_3H_7$)

1°) A haute température (140° C).

De 21 g de la butyrolactone 2g ($R''=C_3H_7$) opposée à 15 g d'acide et 6 g d'anhydride phosphorique, on collecte directement du milieu de réaction 10,5 g d'un mélange dont la proportion relative de chacun des constituants est précisée dans le tableau ci-dessous.

(4-3-0) nonénone 7c	(3-3-0) octénone 8d	Ethyl-1 indane 28	Lactone récupérée
* 38 %	6 %	45 %	11 %

* Ces proportions ont été déterminées par CPV (colonne SE 30, 20 % chr W, 148°).

2°) A la température de 80°-85° C.

On verse d'un coup 13 g de la lactone au mélange d'acide polyphosphorique (25 g) et de son anhydride (9,5 g). L'ensemble est agité énergiquement, la température contrôlée entre 80 et 85° C pour une durée de 2 h 45 mn. L'hydrolyse du milieu de réaction est effectuée par 70 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique extraite à l'éther (4 x 30 cm^3) est reprise au bicarbonate de sodium jusqu'à pH basique. Lavée à l'eau, elle est ensuite séchée sur Na_2SO_4. Concentrée, elle se réduit à 10,4 g d'un mélange dont la composition déterminée par CPV est consignée dans le tableau.

Bicyclo 4-3-0 nonénone 7c	Bicyclo 3-3-0 octénone 8d	Bicyclo 3-2-1 octénone 9c	Lactone récupérée
* 85 %	8 %	** 2 %	5 %

* Proportions déterminées sur colonne SE 30 10 % chr W, 138° C.

** Identifiée comme telle par l'infra-rouge (IR $\nu_{c=o}$ 1745 cm^{-1}).

De la distillation du mélange brut fractionnée en 4 parts, on obtient 2 fractions de tête E_{20} 80-92° (0,7 g) contenant la bicyclo (3-3-0) octénone 8d souillée de la bicyclo (3-2-1) octénone 9c. Une fraction intermédiaire 0,6 g (E_{20} 92°-128°) est un mélange de la bicyclo (3-3-0) octénone déjà très enrichi en bicyclo (4-3-0) nonénone.

La fraction E_{20} 130-134° (6,5 g) est la bicyclo (4-3-0) nonénone 7c pure.

Le résidu de distillation représente 2,1 g, il est constitué de la lactone ($E_{0,5}$ 103°) et de polymères. La purification de la bicyclo (3-3-0) octénone 8d a été effectuée par chromatographie préparative en phase vapeur (SE 30 25 % chr W, 140° C).

Ethyl-1 bicyclo (4-3-0) nonène-1 one-2 7c.

IR (film) $\nu_{c=o}$ 1695 cm^{-1} $\nu_{c=c}$ 1645 cm^{-1} n_D^{24} 1,5108

UV (Ethanol) λ_{max} 238 mμ ε = 14 700

RMN (CCl_4) δ_{CH_3} 0,95 ppm

2-4 DNPH (Ethanol) F = 236°

Analyse $C_{11}H_{16}O$

Calc. %	C	80,44	H	9,81
Tr.		80,75		9,80

Propyl-8 bicyclo (3-3-0) octène-2 one-1 8d.

IR (film) $\nu_{c=o}$ 1705 cm^{-1} $\nu_{c=c}$ 1585 cm^{-1}

UV (Ethanol) λ_{max} 225,6 mμ ε = 9 100

RMN (CCl_4) δ_{H_A} 6 ppm (d) J_{AB} 5,5 cps

δ_{H_B} 7,3 ppm (d)

$n_D^{25,5}$ 1,4902

2-4 DNPH (Ethanol) F = 143°

Analyse $C_{17}H_{20}N_4O_4$

Calc. %	C	59,29	N	16,27	H 5,86
Tr.		59,20		16,12	5,72

Acylation du méthyl cyclopentène par l'acide crotonique en présence d'acide polyphosphorique.

On verse 14,4 g d'acide acrylique sur le mélange agité de 12,0 g d'acide polyphosphorique et de 14,2 g d'anhydride phosphorique. Amenés à la température de 75° C, on ajoute alors d'un coup 16,4 g de méthyl-1 cyclopentène. Température et agitation sont contrôlées pendant 1 h 30, temps de réaction au bout duquel le milieu est hydrolysé par 100 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique, extraite à l'éther, est reprise au bicarbonate de sodium, puis lavée à l'eau. Séchée et concentrée, elle se réduit à 6 g d'un mélange dont distille 0,5 g ($E_{1,3}$ 45°) d'un composé ($\nu_{c=o}$ 1730 cm^{-1}, $\nu_{c=c}$ 1635 cm^{-1}) de test négatif à la 2-4 dinitrophényl-hydrazine.

Il s'agit de l'ester méthyl-1 cyclopentyl-acrylique. L'important résidu (5 g) est constitué de polymères.

Un essai effectué selon les conditions de Dev (6) ne s'est pas révélé plus efficace. Nous avons récupéré 44 % de méthyl-cyclopentène.

Bromo-1 indane.

Le bromo-1 indane est préparé par addition de l'acide bromhydrique anhydre sur l'indène en solution dans le chloroforme (7).

Constatant une déshydrobromuration spontanée en cherchant à distiller cet halogénure, un spectre de résonance magnétique nucléaire a été enregistré sur la solution chloroformique brute. Ce contrôle nous a permis de vérifier qu'il faut au moins 12 heures et à température ambiante, pour voir disparaitre complètement l'indène de départ. En outre, la présence d'un triplet centré à 5,53 ppm est tout à fait en accord avec celle de l'hydrogène en position 1, géminé à l'atome de brome.

Ethyl-1 indane 28.

La solution chloroformique du bromo-1 indane est concentrée sous vide à froid. Réduite à 58 g, elle est condensée sur le bromure d'éthyle magnésium (préparé à partir de 6,1 g de Mg et 28 g de BrC_2H_5). L'addition terminée, le milieu de réaction est amené au reflux de l'éther pendant 3 h 30. L'hydrolyse est effectuée par l'eau froide. La phase organique est reprise au bicarbonate

de sodium, puis lavée à l'eau.

Séchée sur $NaSO_4$ et concentrée, on distille 18 g d'éthyl-1 indane.

E_{12} 87° C $\quad\quad$ n_D^{13} 1,5266

L'éthyl-indane issu de l'action à 100-110° de l'acide polyphosphorique sur la bicyclo (4-3-0) nonénone 7c est identique tant par son spectre de RMN, que par son temps de rétention à l'éthyl-1 indane de synthèse authentique.

Chapitre III - BIBLIOGRAPHIE

(1) A.M. ISLAM, R.A. RAPHAEL - J. Chem. Soc. - 1952, p. 4086.

(2) E. BAUMGARTEN - J. Amer. Chem. Soc. - 1958, 80, 6609.

(3) N.C. DENO, H. CHAFETZ - J. Org. Chem. - 1954, p. 2015.

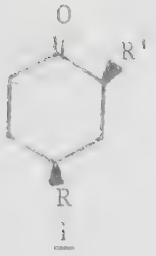
(4) G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSKOWICZ, R. TERREL - J. Amer. Chem. Soc. - 1963, 85, 207.

(5) J.A. HARTMAN - J. Org. Chem. - 1957, 22, 466.

(6) S. DEV - J. Ind. Chem. Soc. - 1957, 34, 169.

(7) Organic Synthese - Vol. II, p. 336.

Formules des composés décrits



1

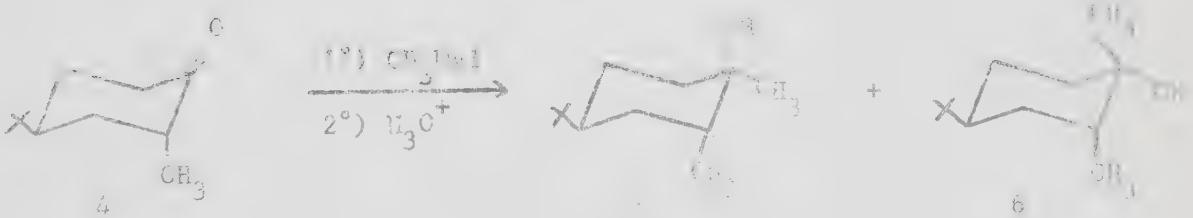
1a	R=tBu	R'=H
1b	R=H	R'=CH_3
1c	R=tBu	R'=CH_3
1d	R=H	R'=C_2H_5
1e	R=H	R'=C_3H_7
1f	R=H	R'=C_5H_{11}
1g	R=H	R'=CH_2-C
1g	R=H	R'=CH_2-
1h	R=H	R'=

1 2 3

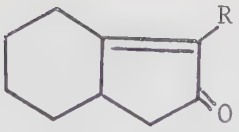
Exemple : Essai a

Cyclohexanol 2a R=tBu ; R'=H ; R''=CH_3 eq.

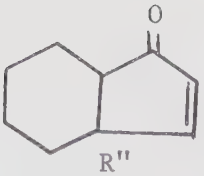
Cyclohexanol 3a R=tBu ; R'=H ; R''=CH_3 ax.



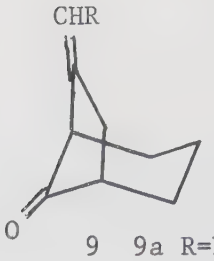
4 6



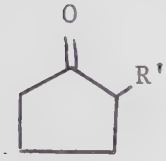
7 7a R=H
7b R=CH_3
7c R=C_2H_5



8 8a R''=H
8b R''=CH_3
8c R''=C_3H_7

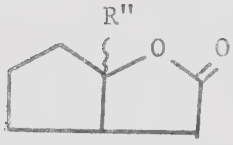


9 9a R=H



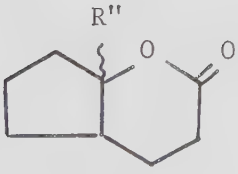
10a R'=CH_2-C(=O)-OEt
10b R'=-$(CH_2)_2$-C(=O)OEt

10



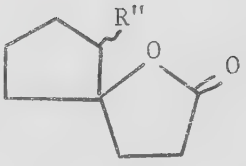
11a R''=CH_3

11

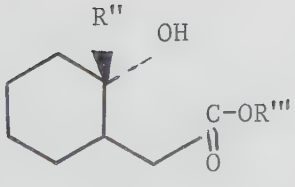


12a R''=H
12b R''=CH_3

12

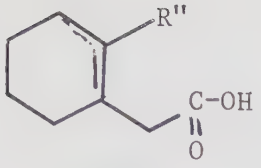


12a' R''=H
12b' R''=CH_3

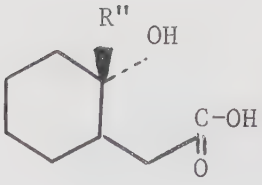


13a R''=H, R'''=C_2H_5
13b R''=CH_3, R'''=C_2H_5
13c R''=CH_3, R'''=CH_3

13



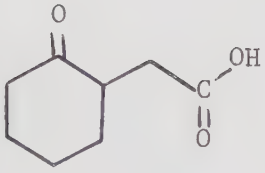
14a et 14b



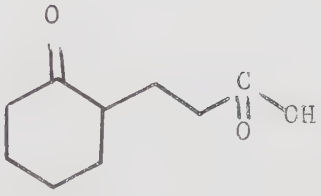
15

15a R"=H

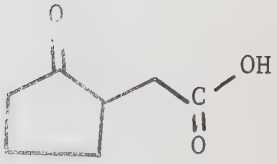
15b R"=CH_3



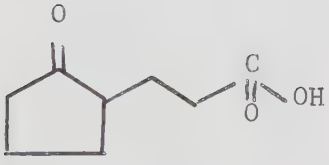
16



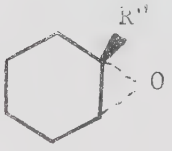
17



18



19



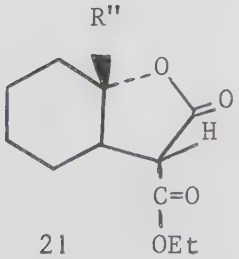
20

20a R"=H

20b R"=CH_3

20c R"=C_2H_5

20d R"=C_3H_7



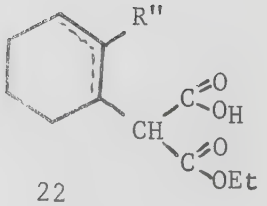
21

21a R"=H

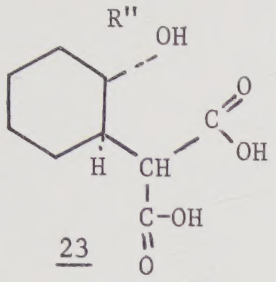
21b R"=CH_3

21c R"=C_2H_5

21d R"=C_3H_7



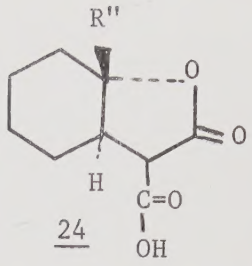
22



23

23a R''=H

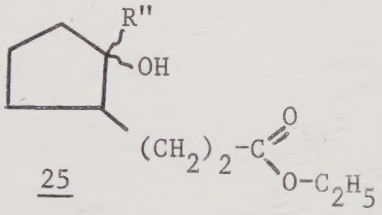
R''=CH_3



24

24a R''=H

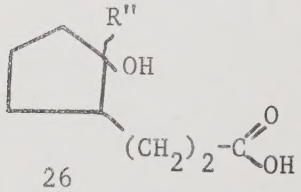
24b R''=CH_3



25

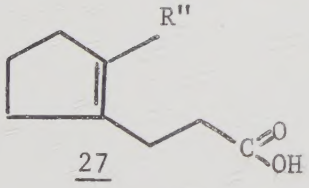
25a R''=H

25b R''=CH_3



26

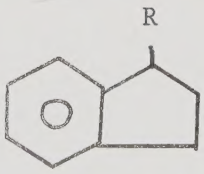
26a R''=H



27

27a R''=H

R''=CH_3



28

28a R=H

28b R=C_2H_5